

E

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 38

ÉTUDE SUR LES VARIATIONS

DE LA

GLYCÉMIE AU COURS DES NÉPHRITES

Les relations de l'Hyperglycémie et de l'Acidose Rénale

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 25 Mars 1927

PAR

Joseph VIDAL

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER (CONCOURS 1923 N° 1)

PRÉPARATEUR DE MÉDECINE LÉGALE A LA FACULTÉ

Né à Montpellier, le 20 septembre 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

{ VEDEL, professeur, *président*.
HEDON, professeur
DERRIEN, professeur
GIRAUD, agrégé.

{ *Assesseurs*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

3, Rue Ferdinand-Fabre, 3

1927

ETUDE SUR LES VARIATIONS
DE LA
GLYCÉMIE AU COURS DES NÉPHRITES

Les relations de l'Hyperglycémie et de l'Acidose Rénale



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 38

ÉTUDE SUR LES VARIATIONS

DE LA

GLYCÉMIE AU COURS DES NÉPHRITES

Les relations de l'Hyperglycémie et de l'Acidose Rénale

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 25 Mars 1927

PAR

Joseph VIDAL

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER (CONCOURS 1923 N° 1)

PRÉPARATEUR DE MÉDECINE LÉGALE A LA FACULTÉ

Né à Montpellier, le 20 septembre 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

{ VEDEL, professeur, *président*.
HEDON, professeur
DERRIEN, professeur
GIRAUD, agrégé.

{ *Assesseurs*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

3, Rue Ferdinand-Fabre, 3

1927

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie.....
 Histologie.....
 Physiologie.....
 Chimie biologique et et médicale.....
 Physique médicale.....
 Botanique et histoire naturelles médicales....
 Anatomie pathologique.....
 Microbiologie.....
 Pathologie et thérapeutique générales.....
 Pathologie médicale et clinique propédeutique.
 Thérapeutique et matière médicale.....
 Hygiène.....
 Médecine légale et médecine sociale.....
 Clinique médicale.....
 Clinique chirurgicale.....
 Clinique obstétricale.....
 Clinique des maladies mentales et nerveuses..
 Clinique ophtalmologique.....
 Clin. des mal. des enfants et hygiène du 1^{er} âge..
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie....
 Clinique gynécologique.....
 Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....
 Clinique des maladies des voies urinaires.....
 Pharmacologie (ch. de c.).....
 Matière médicale (ch. de c.).....
 Clinique propédeutique de chirurgie (ch. de c.).

MM. GILIS.
 VIALLETON.
 E. HEDON.
 DERRIEN.
 PECH.
 N...
 GRYNFELT.
 LISBONNE.
 BOSC.
 RIMBAUD.
 VIRES.
 BERTIN-SANS.
 GAUSSEL.
 DUCAMP.
 VEDEL.
 FORGUE, *assesseur*.
 ESTOR.
 P. DELMAS.
 EUZIERE, *doyen*.
 TRUC.
 LEENHARDT.
 MASSABAU.
 DE ROUVILLE.
 MOURET.
 JEANBRAU.
 GALAVIELLE.
 CABANNES.
 RICHE.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET

Professeurs Honoraires:

MM. RODET, BAUMEL, TEDENAT, MAIRET et GRANEL

Secrétaire honoraire: M. IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie.....
 Clinique propédeutique de chirurgie.....
 Histologie.....
 Physiologie.....
 Chimie appliquée à la clinique.....
 Médecine opératoire.....
 Pathologie externe.....
 Pathologie chirurgicale et expérimentale.....
 Accouchements.....
 Pathologie médicale.....
 Histoire naturelle médicale.....
 Matière médicale.....
 Hydrologie et climatologie.....
 Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.
 Clinique des maladies des vieillards.....
 Stomatologie.....

MM. J. DELMAS
 RICHE, prof.
 TURCHINI.
 L. HEDON.
 Dr CRISTOL.
 SOUBEYRAN.
 ETIENNE.
 LAPEYRE.
 COLL DE CARRERA.
 GIRAUD.
 GALAVIELLE, prof.
 CABANNES, prof.
 GIRAUD.
 MARGAROT.
 BOUDET.
 WATTON.



Agrégés en exercice

Médecine ...	{	MM. MARGAROT.	Ophtalmologie	VILLARD.
		GIRAUD.	Anatomie ...	J. DELMAS.
		BOUDET.	Chimie ...	N...
		CARRIEU.	Histologie ...	TURCHINI.
Chirurgie ...	{	MM. ETIENNE.	Obstétrique...	COLL DE CARRERA
		LAPEYRE.	Physique	LAMARQUE
			Physiologie ..	L. HEDON.

Examineurs de la thèse:

MM. VEDEL, prof., <i>Présid.</i>	MM. DERRIEN, professeur.
HEDON, professeur.	GIRAUD, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE
LE DOCTEUR LÉON VIDAL

Avant d'entreprendre l'exposé de notre travail, nous voulons dire à notre Maître, le Professeur VEDEL, toute notre reconnaissance pour l'inlassable amabilité avec laquelle il nous a aidé de ses conseils. C'est auprès de lui que nous avons pris conscience de notre véritable orientation, à l'heure où il faut savoir choisir. Nous avons été, dans son service, successivement son externe et son interne; nous avons, chaque fois, retrouvé, avec la même satisfaction intime, le charme indéfinissable qui se dégage à la fois de sa profonde science clinique et de son indulgente et délicate bonté. Qu'il nous permette de lui affirmer aujourd'hui notre très affectueux attachement.

M. le Professeur agrégé GIRAUD nous a donné bien souvent des marques d'intérêt. Nous n'oublierons pas l'aide efficace qu'il a bien voulu nous apporter au début de notre préparation à l'internat. Il nous a guidé dans le difficile choix d'un sujet de thèse et nous lui en exprimons notre sincère reconnaissance.

Que M. le Professeur DERRIEN, qui nous a toujours très aimablement accueilli dans son laboratoire, que M. le Professeur HÉDON, qui, à plusieurs reprises, s'est distrait de ses travaux pour nous aider de ses conseils, trouvent ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Nous garderons aussi une toute particulière reconnaissance à ceux de nos maîtres qui ont dirigé notre préparation au concours de l'internat. M. le Doyen EUZIERE, qui savait donner aux heures

passées auprès de lui l'attrait d'un heureux délassement venant, à propos, rompre la monotonie d'un long travail, M. le Professeur agrégé ETIENNE, qui nous a toujours soutenu par le témoignage de son indulgente confiance, M. le Professeur agrégé J. DELMAS, et M. le Docteur VINON, qui, l'un et l'autre, par la vivacité et l'acuité de leurs justes critiques, apportaient, parmi nous, la stimulation nécessaire à l'étude de l'anatomie, nous ont donné, par leur enseignement, la possibilité de le compléter par celui de l'internat.

Notre pensée se porte alors tout naturellement vers ceux de nos camarades qui, après avoir partagé les vicissitudes de cette longue et laborieuse préparation, ont vécu avec nous les trop brèves années de cet internat.

A l'hôpital, dans les services de MM. les Professeurs DE ROUVILLE, LEENHARDT, RIMBAUD, VALLOIS, FORGUE, VEDEL, DUCAMP, MARGAROT et MOURET, nous avons successivement recueilli les éléments nécessaires à une éclectique éducation médicale.

Elle avait été préparée à la Faculté par des Maîtres auxquels il nous est agréable d'adresser un juste hommage. A M. le Professeur GAUSSEL vont tout spécialement nos sentiments de reconnaissance et d'affection. Admis à travailler auprès de lui, nous avions déjà apprécié la valeur de ce Maître, auquel nous avons été bientôt plus affectueusement attaché.

Et maintenant, que ceux dont la précieuse et rare affection m'a toujours entouré, et que, par un sentiment de secrète préférence, j'ai mieux aimé ne pas nommer ici, sachent mon impuissante reconnaissance et mon infinie tendresse.

ÉTUDE SUR LES VARIATIONS DE LA GLYCÉMIE AU COURS DES NÉPHRITES

Les relations de l'Hyperglycémie et de l'Acidose Rénale

L'ELEMENT RENAL DANS LA GLYCEMIE

Si, dans les variations de la glycémie, il faut d'abord voir l'indice d'un trouble du métabolisme, il est cependant nécessaire de considérer l'état du fonctionnement rénal, qui peut, dans bien des cas, constituer un facteur important de ces variations.

Le rein dispose de deux moyens d'action sur le taux de la glycémie : mobilité du seuil d'élimination du glucose et valeur de sa constante sécrétoire.

On sait, depuis Claude Bernard, que le rein, en dehors de toute néphrite, retient le glucose ; il ne l'élimine que lorsque la teneur du sang en hydrates de carbone dépasse un certain taux, auquel Ambard donne le nom de « seuil ». Ce taux critique avait été évalué à 3 % par Claude Bernard ; il est, en réalité, inférieur à ce chiffre, et l'on peut admettre, d'après les récents travaux allemands et américains (Jacobsen (1) : 1 gr. 70 ; Hamman et Hirschman,

(1) JACOBSEN. — Untersuchungen über den Einfluss verschiedener Nahrungsmittel auf den Blutzucker. *Biochem. Zeitschr.*, 1913, t. LVI, p. 471. Pour les références suivantes, cf. Bibliographie.

Bailey, Williams et Humphreys: 1 gr. 70 à 1 gr. 80), que sa valeur moyenne est de 1 gr. 70 ‰.

Certains auteurs, s'appuyant sur le fait, déjà anciennement signalé, que les urines normales contiennent des substances réductrices de la liqueur de Fehling, dont la présence n'est révélée que par une ébullition suffisamment prolongée, se sont demandé si le seuil d'élimination du glucose ne devait pas être considéré comme étant inférieur à la glycémie normale, c'est-à-dire inférieur à 1 ‰. Mais, outre qu'il est loin d'être démontré que les substances réductrices contenues dans les urines normales soient constituées par du glucose (Baudouin dit à dessein « glycurie » et non glycosurie), si on augmente expérimentalement et d'une façon progressive la glycémie, on s'aperçoit que la réduction par les urines de la liqueur de Fehling ne s'effectue pas d'une façon plus intense, tant que la glycémie n'a pas atteint un certain taux qui est en moyenne de 1 gr. 70.

A ce moment-là seulement, la réduction est brutale; manifeste, la glycosurie indiscutable. Tout se passe en définitive comme si le seuil était égal à 1 gr. 70 ‰. Telle est donc sa valeur pratique, si ce n'est sa valeur réelle (1).

(1) Nous venons d'aborder ici une question sur laquelle l'accord ne semble pas encore être fait. Chabanier, dans sa thèse récente (*Du rôle du rein dans le diabète*, Thèse Paris, 1925, n° 111), résume ses idées personnelles sur ce sujet, à l'étude duquel il s'est consacré depuis longtemps déjà. Son argumentation ingénieuse et souvent séduisante mérite d'être tout particulièrement examinée et discutée. Il y a d'abord cette proposition qui, dans l'œuvre de Chabanier, nous paraît être fondamentale: « Chez tous les sujets, même normaux, dit-il, le seuil est toujours à tous moments inférieur à la glycémie ».

En partant de ce principe, il prétend expliquer la présence normale, dans les urines, de corps réducteurs. En effet, si on se

Ce seuil n'est ni immuable ni fixe chez un même sujet; les recherches récentes des auteurs scandinaves (Knud

rallie à sa conception, il n'y a plus aucune difficulté à admettre, puisque le seuil est considéré comme étant toujours inférieur à la glycémie, que les corps réducteurs contenus dans l'urine sont constitués par du glucose dont l'élimination doit être tenue désormais pour normale, puisqu'elle est réglée par un excès sur le seuil qui, lui-même, est physiologique.

Mais la question se pose toujours de savoir si précisément ces corps réducteurs contenus dans l'urine normale sont bien du glucose. Quoiqu'à certains auteurs l'admettent, Grimberty et Bernier (Bernier, Thèse. Paris, 1910) élèvent de graves objections. Ils pensent que la petite quantité de glucose que l'on trouve dans les urines normales est due à l'action des déféquants acides sur l'acide glycuronique ou sur le saccharose. Chabanier essaye de combattre cette opinion, mais il abandonne vite le côté technique de la discussion et il va jusqu'à reconnaître que « les seules données d'ordre chimique ne paraissent pas permettre, dans l'état actuel, de nier ou d'affirmer la présence du glucose dans les urines normales, tant est délicate l'application des techniques analytiques lorsque de si faibles quantités de substances sont en jeu ». Comment s'y prend-il alors pour démontrer l'existence d'une glycosurie normale, dont la réalité serait susceptible de corroborer ses opinions sur la position du seuil par rapport à la glycémie? Abandonnant le côté chimique et technique du problème, il pense que « ce sont plutôt des considérations d'ordre physiologique qui peuvent actuellement fournir quelque directive sur la solution de cette question ». Et voici sur quelles bases il établit sa conception personnelle, pierre angulaire de tout son travail: en soumettant « des diabétiques au jeûne, leur glycémie s'abaisse, le pouvoir réducteur de leur urine diminue, leur seuil présentant ainsi une valeur progressivement décroissante, restant toujours inférieur à la glycémie, et se rapprochant de plus en plus de cette dernière: lorsque la glycémie parvient au niveau du taux de 1 %, qui caractérise les sujets normaux, le pouvoir réducteur de l'urine des diabétiques présente une valeur qui est également de même ordre de grandeur que chez les sujets normaux, si bien que le seuil des diabétiques présente alors une valeur comparable à celle que l'on peut calculer chez les sujets normaux

Faber et Norgaard [1], Hansen [2], Hatlehol [3]), malgré

si l'on admet que le pouvoir réducteur des urines de ces derniers est dû, au moins pour une part, à la présence de glucose ». En effet, chez les sujets normaux, Chabanier, admettant, *à priori*, que les corps réducteurs contenus dans leurs urines étaient constitués par du glucose, a calculé leur seuil. Partant de ce principe, il a fatalement trouvé des seuils inférieurs aux glycémies correspondantes et d'un ordre de grandeur comparable à ceux qu'il relevait chez les diabétiques, dont les glycémies avaient été ramenées par le jeûne à un taux normal. Chabanier trouve ce rapprochement suffisamment démonstratif, pour lui permettre de conclure au bien fondé de sa conception.

Nous ne comprenons pas très bien quel est l'élément nouveau que peut apporter dans la discussion l'examen de ces cas particuliers de diabétiques, dont la glycémie a été ramenée par le jeûne à un taux normal. Rien ne permet, en effet, de supposer que chez eux les conditions ne se retrouvent pas alors identiques à celles réalisées chez l'individu sain et que les corps réducteurs éliminés par eux à ce moment-là ne soient pas les mêmes que ceux qui se trouvent, en quantités sensiblement égale, normalement contenus dans l'urine.

Nous ne savons voir, dans les faits que Chabanier rapporte, en les comparant, aucune présomption en faveur de ce qu'il avance. En effet, repérant le seuil par son procédé, dit indirect, il est amené à le calculer, en tenant compte dans la formule destinée à le mesurer, du taux de la glycosurie. Il arrive bien ainsi à trouver des valeurs du seuil inférieures aux glycémies correspondantes, mais ce n'est pas là un fait suffisant pour nous convaincre de la réalité d'une glycosurie normale puisque chez les individus sains, comme, d'ailleurs, chez les diabétiques, il a été amené, dans son calcul des seuils, à tenir compte des substances réductrices normalement contenues dans l'urine; il les assimile donc ainsi, *à priori*, à du glucose, alors qu'avant toute chose il s'agissait précisément de déterminer leur véritable identité chimique.

(1) K. FABER et A. NORGAARD. — Studies on the threshold for glycosuria. *Acta Med. Scandinavica*, t. LIV, 1921, p. 289.

(2) K. FABER et K.-M. HANSEN. — The determination of the

les conclusions opposées qu'ils semblent vouloir en déduire, confirment cette notion déjà connue de la mobilité du seuil.

Leurs expériences, en effet, nous montrent que chez un même sujet sa valeur diffère suivant la technique que l'on emploie pour le repérer : si on cherche à le déterminer au cours d'une glycosurie, spontanée ou provoquée, en instituant une cure de jeûne hydrocarboné et en notant parmi les glycémies décroissantes la valeur de celle qui correspond à la disparition de la glycosurie, on se rend compte que ce taux, repère du seuil, est en général nettement inférieur à celui que l'on trouve chez le sujet primitivement aglycosurique, en notant après administration d'une forte dose d'hydrocarbonés la valeur de la glycémie correspondant à l'apparition de la glycosurie.

Ce seuil, qui reste soumis aux influences humorales et qui se montre différent au moment où la glycosurie apparaît et au moment où elle cesse, ne garde pas une valeur fixe pendant que la glycosurie évolue ; son taux, déterminé par des procédés directs, semblables à ceux qu'ont employés les auteurs scandinaves, ne constitue qu'une valeur passagère du seuil, correspondant à un moment bien déterminé : disparition ou apparition de la glycosurie. Mais pendant que celle-ci persiste et évolue, que fait le seuil ? Il se modifie et ses variations suivent celles de la glycémie ; si elle augmente d'une façon progressive, le seuil l'accompagne d'abord d'assez près : il « colle » à la

threshold of glycosuria and the errors involved. *Acta Med. Scandinavica*, t. LVIII, 1923, p. 372.

(3) ROLF HATLEHOL. — Blood sugar studies, with special regard to the threshold of glycosuria in diabetes mellitus and benign chronic glycosuria. *Acta Med. Scandinavica*. Supplementum VIII, Christiania, 1924. Morten Johansens.

glycémie et ne s'en détache que lorsqu'elle devient considérable.

Donc, le plus habituellement, la valeur du seuil et la valeur de la glycémie restent proches; leurs variations s'effectuent dans un même sens et se suivent tant qu'elles ne dépassent pas certaines limites. Mais seuil et glycémie ne restent pas toujours forcément unis. Leur indépendance se manifeste dans le diabète rénal et dans le diabète phloridzique qui en est la réalisation expérimentale. Il n'existe alors ni trouble du métabolisme des hydrates de carbone ni hyperglycémie et seul, un abaissement du seuil est la cause de la glycosurie.

Il faut, en résumé, retenir cette notion de mobilité du seuil; c'est grâce à celle-ci que le rein peut exercer sur la glycémie une action dont le sens et l'intensité demeurent variables.

Nous n'avons considéré jusqu'ici que le taux de sucre sanguin au-dessus duquel s'effectuait l'élimination du glucose, mais nous n'avons pas envisagé les lois qui président à cette sécrétion. Le rein ne joue pas, vis-à-vis du glucose en excès sur le seuil, le rôle d'une membrane inerte: il *sécrète*, donc il concentre et le sucre est éliminé suivant les lois numériques de la concentration (Ambard) (1). La valeur de la constante sécrétoire intervient donc; c'est elle qui règle la sécrétion du glucose en excès sur le seuil et de celui-là seul. Une mauvaise constante est donc susceptible de réduire une glycosurie et elle retentit, par suite, sur la glycémie qu'elle maintient ainsi à un taux élevé.

La valeur fonctionnelle du rein constitue par conséquent un facteur, dont le rôle, dans les variations de la glycémie, ne peut être négligé.

(1) C'est cette notion déjà connue, qu'un des derniers articles de Chabanier (*Presse Méd.*, 30 juin 1926) ne fait que confirmer.

LA GLYCEMIE DANS LES NEPHRITES

Connaissant les possibilités d'action du rein sur la glycémie et sachant quels sont les moyens dont il dispose pour intervenir dans le mécanisme glyco-régulateur, il est intéressant d'étudier dans quel sens se manifeste l'influence rénale, lorsque l'activité fonctionnelle de cet organe se trouve diminuée.

A priori, il semble difficile d'admettre que sa déficience, même si elle entraîne des modifications du seuil ou de la constante, puisse faire varier une glycémie primitivement normale (1), à moins, toutefois, qu'il ne se produise un abaissement du seuil (2). Mais lorsqu'on constate, au cours des néphrites, une modification de la perméabilité

(1) Nous pensons, en effet, que la glycémie physiologique doit être considérée comme étant inférieure au seuil.

(2) Cette éventualité, signalée par Naunyn, Klemperer, Luthge, Roque, Chalié, Roger et enfin Marcel Labbé (*Le Diabète rénal, Paris Méd.*, 3 mai 1924, t. LI, p. 417-423) paraît être exceptionnelle. L'abaissement du seuil que l'on peut alors observer n'est d'ailleurs pas suffisant pour entraîner une baisse de la glycémie. Seule, une observation de Roger (*La glycosurie dans les néphrites, Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 mai 1917, t. XLI, p. 723-726) mentionne une glycémie de 0 gr. 71. Dans ces conditions, l'éventualité que nous avons cru, malgré sa rareté, devoir signaler, ne saurait nous retenir, puisqu'elle ne comporte (c'est le seul point qui nous intéresse) aucune modification du taux de la glycémie.

rénale au glucose, il s'agit à peu près toujours, ainsi que le reconnaît Marcel Labbé, d'une diminution de cette perméabilité, c'est-à-dire d'une élévation du seuil. Dans ces conditions, la glycémie qui lui était déjà inférieure au moment où il gardait sa valeur normale, ne saurait subir l'influence de son élévation éventuelle. De même, la constante sécrétoire qui n'intervient que dans la limite de l'« excès sur le seuil », ne peut, par ses modifications, agir sur une glycémie normale et inférieure au seuil.

En un mot, pour que la glycémie fût accessible à une influence rénale pathologique, se manifestant par ces deux seuls moyens d'action : modifications du seuil et de la constante, il faudrait qu'elle commençât par excéder le seuil. C'est ce qui se produit, en particulier, dans le diabète, où la signification de la glycémie est difficile à préciser, puisque ses modifications sont l'expression de l'action combinée ou divergente de trois éléments variables et indépendants : trouble initial du métabolisme, seuil et constante sécrétoire.

L'existence simultanée d'un diabète et d'une néphrite, leur influence réciproque, susceptible soit de provoquer l'apparition d'une de ces deux affections, si toutefois elles ne sont pas contemporaines, soit d'imprimer à leur évolution parallèle des modalités particulières, sont autant d'éventualités cliniques bien connues et bien étudiées ; aussi n'avons-nous pas l'intention d'envisager ces faits, depuis longtemps classés, qui ne feraient qu'élargir, sans beaucoup de profit, le cadre de notre travail. Éliminant, par conséquent, le diabète ainsi que toute hyperglycémie antérieure à l'altération rénale, nous restreindrons notre étude à la question de savoir si, en dépit des réserves théoriques, que nous formulons tout à l'heure, l'évolution d'une néphrite est susceptible d'intervenir dans le jeu normal

du système glyco-régulateur, et dans quel sens se manifeste cette intervention.

Plusieurs auteurs allemands, et en particulier Neubauer (1910), ont été des premiers à envisager cette question; leurs recherches, relativement récentes (Hirsch, 1916; Kahler, 1922), ont été confirmées par celles des auteurs américains (Hopkins, Bailey, Myers et Bailey, Hamman et Hirschman, Williams et Humphreys) qui ont constaté, avec une assez grande fréquence, l'existence d'une hyperglycémie modérée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

En France, les résultats des premières recherches concernant cette question ont été communiqués en 1920 à la Société de Biologie par Grigaut, Brodin et Rouzaud, qui considèrent que chez les néphritiques l'hyperglycémie est la règle. Rathery, la même année, dans la thèse de Devauchelle, fit connaître le résultat de ses premiers dosages et, en 1921, au Congrès International d'Urologie, il apportait une nouvelle et plus large contribution à cette étude, qu'il a d'ailleurs poursuivie avec Bierry et Bordet. Celui-ci, dans sa thèse à peu près exclusivement consacrée aux variations du sucre protéidique au cours des néphrites, conclut à la constance et à l'importance de l'hyperprotéidoglycémie; il n'attribue qu'une valeur tout à fait secondaire aux variations du sucre libre:

« L'hyperglycémie des néphrites chroniques ou aiguës est trop inconstante et le plus souvent trop légère pour que sa recherche puisse, actuellement du moins, être de quelque utilité pratique. Il en sera probablement ainsi tant que nous ne serons pas mieux renseignés sur son mode de production ».

Ces conclusions ne sauraient être considérées comme définitives; elles émanent en effet d'un travail qui s'est

trouvé, d'emblée, orienté vers des recherches d'un ordre tout particulier et qui a été volontairement limité à l'étude d'une forme spéciale de la glycémie.

On attribue le plus souvent à l'hyperglycémie des néphritiques une fréquence fort variable. Neubauer n'en a constaté l'existence que dans huit cas sur dix-huit malades. Les auteurs américains prétendent l'avoir plus souvent rencontrée. Elle s'observe surtout au cours des néphrites chroniques. Dans les processus aigus, elle peut apparaître et elle présente alors des taux quelquefois élevés mais instables; aussi cette évolution capricieuse et fugace l'empêche-t-elle de prendre, en clinique, une signification précise et une valeur pratique. On considère, comme pour les hyperazotémies d'ailleurs, que des dosages répétés et constants dans leurs résultats permettent seuls de formuler des conclusions valables. Ce sont là des conditions qui se trouvent réalisées chez les brightiques. Chez eux, l'hyperglycémie, que l'on peut observer, paraît, d'après les observations jusqu'ici publiées, comme oscillant entre 1 gr. 20 et 1 gr. 50. Ces chiffres, qui ne constituent qu'une moyenne, dénotent une indiscutable élévation sur le taux normal. Les plus fortes hyperglycémies s'observent en général chez les malades qui présentent en même temps une azotémie très élevée et les auteurs s'accordent à attribuer une signification particulièrement fâcheuse aux hyperglycémies voisines de 2 gr., coïncidant avec de fortes uréoémies.

Dans les néphrites peu graves, au contraire, Williams et Humphreys, dont l'opinion se fonde sur l'examen de cinquante malades, déclarent avoir trouvé des glycémies normales, et c'est seulement dans des périodes plus avancées de l'affection qu'ils ont vu s'élever le taux glycémique.

Aussi bien dans leurs observations que dans celles publiées par les autres auteurs, on ne signale, à aucun moment, l'apparition de sucre dans les urines; un seul cas de glycosurie a été mentionné par Hamman et Hirschman. Dans toutes les autres observations, l'absence de glycosurie s'explique par le taux même de la glycémie qui, malgré son élévation, reste bien souvent inférieure au seuil; lorsqu'elle le dépasse, il est vraisemblable, comme l'admet Baudouin, que le seuil s'est élevé à son tour.

Tels sont les principaux caractères de l'hyperglycémie des néprithiques. Sa cause et son mode de production ont été discutés sans être élucidés. Ce problème pathogénique, que Bordet considère comme n'ayant pas une grande portée pratique, mérite cependant qu'on s'y arrête. Son étude, surtout si elle est susceptible d'apporter dans cette question quelques données nouvelles, aura toujours l'intérêt de nous faire envisager, dans sa totalité, le sujet de notre travail.

Schur et Wiesel (1), étudiant les néphrites hypertensives, avaient conclu à la fréquence de l'hyperadrénalinémie. C'est à la suite de ces recherches que certains auteurs allemands eurent la pensée qu'il était dès lors possible de révéler chez les néphritiques l'existence d'une hyperglycémie. On sait, en effet, quelle est l'action de l'adrénaline sur la glycémie (épreuve de l'adrénaline); et ces déductions, toutes théoriques, se trouvèrent confirmées par les faits. Le syn-

(1) SCHUR (H.) und Wiesel (J.). — 1° Zur Frage drucksteigernder Substanzen im Blute bei chronischer Nephritis. *Deutsche Med. Wchnschr.*, Leipz. u. Berl., 1907, t. xxxiii, p. 2136; 2° Ueber eine der Adrenalinwirkung analoge Wirkung des Blutserums von nephritiker auf das Froschaugé. *Wien. Klin. Wchnschr.*, 1907, t. xx, p. 699.

drome qui se dégageait ainsi progressivement ne manquait pas d'un grand intérêt théorique. En effet, la coexistence, au cours d'une néphrite chronique, de ces différents éléments: hyperadrénalinémie, hypertension, hyperglycémie et la filiation qu'il semblait justifié d'établir aussitôt entre eux, étaient éminemment suggestives. N'était-ce pas une forte présomption en faveur de la réalité du rôle que Vaquez attribue à l'hyperfonctionnement des surrénales, au cours des néphrites? Neubauer, Nishi, Isaac, Stilling, Hagelberg et Farany ne considérèrent l'hyperglycémie des brightiques que de ce point de vue et recherchèrent si son évolution n'était pas parallèle à celle de l'hypertension. Mais Janeway, Geyelin et Frank critiquèrent leurs conclusions; les deux phénomènes envisagés leur paraissaient subir des fluctuations de sens différent et marquaient ainsi leur indépendance. Pour Janeway, en particulier, l'hyperglycémie des brightiques, « dont l'acmé coïncide habituellement avec la phase ultime des néphrites et par conséquent avec la chute terminale de la tension artérielle », doit logiquement être considérée comme la conséquence directe ou indirecte de l'insuffisance rénale. Devauchelle, dans sa thèse (*Glycémie et hypertension artérielle*), aboutit aux conclusions suivantes:

1° Fréquence de l'hyperglycémie sans glycosurie appréciable par les méthodes cliniques, au cours des néphrites chroniques.

2° Manque de proportionnalité constante entre l'hypertension et l'hyperglycémie.

Labbé et Denoyelle, dans une communication récente (mai 1925), déclarent, après l'exposé de leurs recherches personnelles, ne pas croire à l'origine commune, hyperépinéphrique, de l'hyperglycémie et de l'hypertension.

Ainsi, la théorie surrénalienne, qui garde cependant une vraisemblance théorique, se montre insuffisante pour expliquer l'apparition de l'hyperglycémie des brightiques. Celle-ci, en définitive, devait donc être considérée comme relevant directement ou indirectement de l'état pathologique rénal. Nous avons déjà dit ce qu'il fallait penser d'une influence rénale *directe*, que l'on serait peut-être d'abord tenté d'invoquer : il ne saurait s'agir ici d'un mécanisme de rétention puisque le taux glycémique physiologique est inférieur au seuil. C'est là une considération à laquelle Rathery et Froment, dans un article tout récent (*Paris Méd.*, 12 juin 1926) ne s'arrêtent même pas. Après avoir rapporté un certain nombre de cas d'hyperglycémie sans glycosurie, ils abordent le problème pathogénique en commençant pas discuter la possibilité d'une élévation du seuil comme cause du phénomène. Or, cette élévation, si tant est qu'elle existe, est, avant toute chose, impuissante à donner la raison de l'hyperglycémie. Tout au plus pourrait-elle rendre compte d'une absence de glycosurie chez un malade dont la glycémie dépasserait le seuil normal. Nous savons, en effet, que, *pratiquement*, la glycosurie n'est effective que lorsque la glycémie dépasse 1 gr. 70. Or, dans aucune des observations de Rathery et Froment elle n'atteint ce taux. En définitive, l'élévation du seuil ne peut expliquer ni l'hyperglycémie ni l'aglycosurie, dans le cas particulier ; aussi nous paraît-il superflu de discuter l'éventualité de son action pathogénique, même si on doit ultérieurement abandonner cette hypothèse pour des raisons diverses, puisqu'il en est une, primordiale, qui nous semble à la fois rationnelle et suffisante pour clore d'emblée toute discussion.

Dans un article (1) qui vient de paraître, Rathery précise son opinion personnelle sur la position du seuil chez l'individu sain; il assimile sa valeur à celle du taux maximum, mais normal encoré, de la glycémie, c'est-à-dire 1 gr. 10. L'énoncé d'une telle conception nous a permis de mieux comprendre l'article précédent et explique comment ses auteurs pouvaient discuter l'éventualité d'une élévation du seuil comme cause directe de l'hyperglycémie.

Mais, outre que la conception de Rathery lui est strictement personnelle, elle n'explique pas pourquoi, chez le sujet normal, lorsque la glycémie dépasse 1 gr. 10 (épreuve de l'hyperglycémie provoquée, par exemple), la glycosurie reste longtemps sans apparaître et ne le fait qu'à partir d'un certain taux de glycémie qui, d'après les expériences dont nous avons déjà fait mention, se révèle à peu près toujours égal à 1 gr. 70. Pendant que la glycémie augmente progressivement, depuis 1 gr. 10 jusqu'à 1 gr. 70, pourquoi la glycosurie n'apparaît-elle pas? Il faut admettre, si l'on veut défendre les idées de Rathery, qu'entre ces limites, les variations du seuil sont parallèles et égales à celles de la glycémie. C'est en somme adopter les arguments de Chabanier, bien que Rathery dise qu'« il ne saurait souscrire » à sa théorie. L'un admet que le seuil est toujours très légèrement inférieur à la glycémie et l'autre qu'il est égal à son taux normal le plus élevé. L'une et l'autre conception peuvent être rapprochées, puisque, se heurtant aux mêmes objections, elle ne peuvent y répondre que par les mêmes arguments. Elles sont, en outre, également invérifiables: les valeurs que l'une et

(1) RATHERY (F.) et Marie (J.). — Diabète rénal, *Monde Médical*, 1^{er} janv. 1927, n° 700.

l'autre attribuent au seuil sont toutes deux aussi hypothétiques, puisque le repérage direct et expérimental du seuil, qui est en définitive le seul moyen d'obtenir des résultats tangibles, indique une valeur de glycémie oscillant autour de 1 gr. 70, lorsqu'apparaît la glycosurie.

Nous répèterons donc, pour conclure, qu'en dehors de cette donnée objective, tout n'est qu'hypothèse; il paraît sage de s'en tenir à elle, qui nous indique la valeur *pratique* du seuil.

Le rein, qui garde le contrôle de ce seuil, peut bien, en l'abaissant, faire diminuer la glycémie (diabète phloridzi que), mais ce n'est pas en l'élevant qu'il parviendra à modifier celle-ci et à provoquer une hausse de son taux primitivement normal. En somme, par ce moyen, le rein ne peut qu'exagérer une hyperglycémie et non la créer.

On pourrait, il est vrai, objecter à cette manière de voir, l'existence, reconnue normale, de corps réducteurs dans l'urine; mais leur quantité minime et surtout l'ignorance, où nous sommes encore, de leur véritable identité chimique ne permettent pas de leur assigner un rôle effectif dans l'équilibre glycémique. D'ailleurs, s'il était vrai que chez les brightiques, l'hyperglycémie fût provoquée par la rétention d'un corps, normalement éliminé, il semblerait que d'autres substances, telles que l'urée, dont la sécrétion est également normale, dussent être parallèlement retenues. Or, cette conception, qui se heurtait déjà tout à l'heure à de graves objections, est encore ici mise en échec. Il n'existe, en effet, aucune proportionnalité entre l'hyperglycémie et la rétention azotée. Le tableau comparatif publié par Myers, dans son livre, celui qui résume les recherches de Grigaut, Brodin et Rouzaud, et enfin celui qui est reproduit dans la thèse de Bordet, sont également instructifs à ce sujet. Qu'il s'agisse des varia-

tions de la créatinine, de l'azote total, de l'azote résiduel ou de la constante d'Ambard, elles ne sont jamais superposables à celles de la glycémie.

Il est donc permis de conclure, pour ce qui concerne l'élimination du glucose, à la légitimité de la notion classique du seuil; dans ces conditions, l'action rénale directe est impuissante à réaliser une hyperglycémie; et, en définitive, celle-ci ne peut pas s'expliquer par un simple mécanisme de rétention.

Grigout, Brodin et Rouzaud adoptent de prudentes conclusions: ils admettent que cette hyperglycémie est due pour une part à l'imperméabilité rénale, mais qu'elle relève surtout d'un trouble du métabolisme.

C'est, en effet, dans cette voie que le problème pathogénique paraît devoir utilement s'engager.

Reste à déterminer dans quelle mesure l'insuffisance rénale est responsable de ce trouble du métabolisme. Dans leur article, précédemment cité, Rathery et Froment posent la question de savoir si le syndrome qu'ils étudient (hyperglycémies sans glycosurie) est en rapport avec un trouble fonctionnel rénal ou si, au contraire, il s'agit d'un état prédiabétique; et, pour des raisons sur lesquelles nous reviendrons plus tard, c'est en ce sens qu'ils concluent. Il faudrait donc, d'après cela, voir dans les hyperglycémies des néphritiques qui, seules, nous intéressent, non pas une relation de cause à effet entre les deux phénomènes morbides, mais seulement la coexistence plus ou moins fortuite de deux syndromes associés. Sans examiner encore les arguments qui, d'après Rathery et Froment, plaident en faveur de l'existence d'un état diabétique léger, nous voulons, dès maintenant, considérer les raisons qu'ils invoquent pour dénier toute action à l'insuffisance rénale. Une réserve nous paraît devoir s'imposer d'emblée: en

effet, ces auteurs ont pratiqué systématiquement un examen fonctionnel rénal chez tous les malades qui réalisaient le syndrome, étudié par eux : « hyperglycémies sans glycosurie des sujets non diabétiques » ; c'est dire que leur étude se trouve uniformément répartie sur des cas fort disparates.

Ainsi nous trouvons groupées ensemble les glycémies de malades atteints de néphrite, de rhumatisme, de cirrhose, de cancer, de manifestations arthritiques ou de dermatoses diverses, et Froment, dans sa thèse sur « Les Hyperglycémies sans glycosurie », n'élimine même plus les diabétiques, du moins ceux qui sont en période aglycosurique. Dans de telles conditions, les résultats obtenus permettent de conclure « à l'absence de tout rapport constant entre les troubles du fonctionnement rénal et l'hyperglycémie ».

Mais il nous paraît indispensable de sérier les faits et de bien limiter la question si l'on veut rendre son étude féconde et apporter des conclusions valables. A notre avis, dans cet essai pathogénique, il faut, de toute nécessité, se restreindre strictement aux hyperglycémies des néphritiques, car nous pensons qu'avant d'affirmer, comme le fait Rathery à la fin de son article, que le syndrome qu'il a étudié « ne relève pas d'une imperméabilité rénale », il est nécessaire et il suffit de savoir si, *au cours des néphrites*, l'hyperglycémie, quelquefois observée, ne peut pas être rattachée à l'insuffisance fonctionnelle du rein.

D'autre part, Rathery et Froment ont pris comme témoins de l'état fonctionnel rénal, l'azotémie et la constante ; et s'ils ont formulé les conclusions négatives que nous venons de résumer, c'est précisément parce qu'ils n'ont trouvé aucun rapport proportionnel entre les modifications pathologiques de ces deux éléments, pris comme

termes de comparaison, et l'hyperglycémie correspondante. Mais cette constatation ne fait que confirmer les résultats de diverses recherches antérieures (Myers, Grigaut, Brodin et Rouzaud). Nous avons, d'ailleurs, déjà fait état de ce défaut de parallélisme pour montrer que l'hyperglycémie des néphritiques ne pouvait être considérée comme le résultat de la rétention d'un corps normalement éliminé, tel que l'urée. Mais on ne saurait aller plus loin dans ses conclusions. Rien n'autorise à nier l'action pathologique d'un rein déficient. Son insuffisance fonctionnelle englobe bien d'autres manifestations que la rétention uréique.

Il n'est nullement nécessaire, en effet, que ce soit cette dernière qui retentisse, pour le troubler, sur le métabolisme des hydrates de carbone. D'autres fonctions du rein peuvent être altérées (fonctions antiacidotiques, par exemple) et c'est peut-être à l'intensité de leur déficience que se mesure l'hyperglycémie qu'elles provoquent indirectement.

En résumé, nous persistons à croire à l'influence de la lésion rénale sur les modifications de la glycémie; mais son action ne saurait être qu'*indirecte*. Il est probable, en effet, que l'insuffisance fonctionnelle, qu'elle entraîne, retentit secondairement sur le mécanisme glyco-régulateur et la perturbation ainsi produite porte sur les différents éléments du système, autres que le rein. Est-ce le foie qui est atteint? C'est l'opinion de Teissier qui, rattachant à l'insuffisance hépatique certains accidents du brightisme, y voit aussi la cause de l'hyperglycémie.

S'agit-il d'une exagération du pouvoir diastasique du sang, que Victor C. Myers et John Killian considèrent comme fréquente chez les néphritiques et qu'ils croient susceptible de jouer un rôle important dans la production

de l'hyperglycémie? Celle-ci aurait alors la signification d'un effort excessif de l'organisme, pour pallier à une glycolyse anormalement intense; la réaction compensatrice, dépassant le but, arriverait à créer un déséquilibre de sens contraire.

Bost et Chambon (1), de leur côté, adoptant la théorie de Fosse, qui donne pour origine à l'urée, le glucose et les corps ammoniacaux, pensent que la rétention uréique est capable, par le trouble qu'elle apporte dans le métabolisme azoté, de retentir directement sur celui des hydrates de carbone.

Enfin, Roger (2), poursuivant une idée personnelle déjà ancienne, attribue au glucose un rôle de défense dans les intoxications et les infections; à ce titre, faut-il voir dans l'hyperglycémie des néphritiques une réaction heureuse de l'organisme?

De toutes les hypothèses, qui ont été formulées sur ce sujet et que nous venons rapidement de résumer, il faut retenir cette tendance, à considérer l'hyperglycémie des néphritiques comme la conséquence de leur auto-intoxication. Elle vient, à son tour, stigmatiser le retentissement de l'insuffisance rénale sur le métabolisme général.

(1) BOST (F.) et CHAMBON (M.). — *Journ. de Méd. de Lyon*, 1922, n° 49.

(2) ROGER (H.). — Importance et signification de la glycogénie hépatique. *Presse Méd.*, n° 14, 18 fév. 1922, p. 145.

PROCEDES DE RECHERCHES

Le choix d'une technique de dosage du glucose nous a longtemps retenu. Le nombre des méthodes (1), la multiplicité des modifications qui ont été successivement apportées à chacune d'elles laissent soupçonner leur commune imperfection.

Nous avons d'abord étudié la technique de Lewis et Benedict; mais ce n'est pas avec elle que nous avons entrepris nos dosages; les critiques que lui adressent divers auteurs se trouvent en effet justifiées, surtout lorsque les recherches que l'on poursuit concernent exclusivement les malades atteints d'insuffisance rénale. Morgulis et Jahr (2) ont été les premiers à mettre en évidence la sensibilité de cette méthode à d'autres substances réductrices

(1) Voir, à ce sujet, les rapports d'Ambard et Chabanier et de Baudouin au Congrès de Médecine de Strasbourg (1921). On y trouvera l'indication des principales techniques employées. Il en est deux cependant dont il n'est pas fait mention et qui nous semblent, d'après les renseignements que nous ont fourni divers ouvrages anglais et américains, mériter d'être signalées, ce sont les méthodes de:

HAGEDORN et JENSEN (*Ugesk, Læger*, 1918, t. LXXX, p. 1217, et *Biochemische Zeitschrift*, t. 135, 1-3 et t. 137, 1-3) et:

SCHAFFER et HARTMANN (*Journ. Biol. Chemistry*, 1921, t. 45, p. 365).

(2) MORGULIS (S.) and JAHR. — Note on the Lewis-Benedict method of blood sugar determination. *Journ. Biol. Chem.*, 1919, t. XXXIX, p. 119.

que le sucre et en particulier à la créatinine; chez le sujet normal, la cause d'erreur est négligeable mais s'il existe une insuffisance rénale, le taux de la créatininémie risque d'être suffisamment élevé pour fausser le dosage.

Nous avons en définitive adopté la microméthode molybdomanganométrique de Fontès et Thivolle (3); elle dérive de la technique proposée par Folin et Wu (4) et considérée par ces auteurs comme insensible à des doses, même élevées, de créatinine ou d'acide urique.

Voici dans quelles conditions nous avons effectué nos recherches :

Echantillons de sang et d'urine. — Le malade est à jeun depuis la veille. Nous prenons sa tension artérielle avec l'appareil de Vaquez-Laubry puis, par ponction veineuse, nous recueillons du sang et nous réservons les premiers centimètres cubes pour le dosage de la réserve alcaline, recherche que nous avons toujours effectuée avec l'appareil et suivant la technique de Van Slyke (1).

Ensuite, nous recueillons une quantité de sang suffisante pour le dosage de l'urée sanguine; puis, 2 ou 3 cc., rendus incoagulables par la présence d'oxalate de sodium, nous suffisent pour la recherche du glucose. Nous pensons qu'il

(3) FONTÈS (G.) et THIVOLLE (L.). — Microdosage manganométrique du glucose sur un centimètre cube de sang ou de liquide céphalo-rachidien. *C. R. Soc. Biol.*, 8 avril 1921, t. LXXXIV, p. 669-672.

(4) FOLIN (O.) et WU (H.). — A system of blood analysis. *Jour. of Biol. Chem.*, 1919, t. XXXVIII, p. 81-110.

(1) On trouvera tous les détails concernant cette méthode, dans *Jour. of Biol. Chem.*, 1917, t. xxx, p. 347-369. Van Slyke (D.-D.), Studies of acidosis. II. A method for the determination of CO_2 and carbonates in solution.

est nécessaire, pour obtenir des résultats rigoureusement exacts, de doser la quantité d'oxalate employée. Au début de nos recherches, nous nous contentions d'en déposer quelques parcelles dans le petit flacon destiné à contenir le sang; nos résultats ont été, à plusieurs reprises, entachés d'erreur, sans que nous puissions en trouver une explication. Il nous a suffi de faire une solution d'oxalate de sodium à 1 % puis d'en verser dans chaque flacon une quantité équivalente à celle du sang que nous devons recueillir et de laisser évaporer le contenu de nos petites fioles dans une étuve à 50° environ, pour voir disparaître toute cause d'erreur.

La prise de sang, une fois faite, et après nous être assuré que le malade avait déjà uriné une demi-heure ou une heure auparavant, nous prenons un échantillon d'urine sur lequel nous recherchons la présence de sucre.

La désalbumination. — Contrairement au principe adopté dans la plupart des travaux récents (Bordet Froment), nous dosons le glucose sanguin en opérant sur le sang total. C'est la technique que Claude Bernard employait mais qui avait été abandonnée à la suite de discussions théoriques que Baudouin a résumées dans son rapport. Nous ne voulons en retenir que ses conclusions qui sont, aussi celles de Lépine: « Il est indiqué de faire porter le dosage sur le sang total ».

Ce procédé a l'avantage, en supprimant la centrifugation, de permettre une désalbumination *immédiate*, au lit du malade. Aussitôt que le sang est recueilli dans le petit flacon, que l'on ne cesse pas d'agiter doucement, on en prélève, avec une pipette de précision, 1 cc. qu'on laisse écouler dans un ballon jaugé de 10 cc. au fond duquel on a eu la précaution de verser au préalable 1 cc. environ d'eau

distillée; de cette façon, on évite la formation possible de petits grumeaux fibrineux, retenant un certain nombre de globules rouges; l'hémolyse commence aussitôt. On introduit, toujours avec la même pipette, 5 cc. d'eau distillée et on agite le petit ballon jusqu'à ce que l'hémolyse soit complète. Il suffit alors d'ajouter 1 cc. d'une solution de tungstate de soude à 10 0/0, puis 1 cc. d'une solution d'acide sulfurique aux 2/3 normale. On complète enfin à 10 cc. avec de l'eau distillée. Les abumines sont précipitées; on agite à plusieurs reprises le ballon et, au bout de quelques minutes, on peut en filtrer le contenu.

Dosage du glucose. — On verse dans un tube de centrifugeuse 2 cc. de filtrat et on y ajoute 1 cc. de liqueur cupro-tartrique alcaline ainsi préparée :

<i>Solution A.</i> — Sulfate de cuivre cristallisé...	17 gr. 5
Acide sulfurique	2 cc.
Eau q. s. p.....	1.000 cc.

<i>Solution B.</i> — Carbonate de soude anhydre...	80 gr.
Ajouter 200 ou 300 cc. d'eau distillée pour dissolution, puis acide tartrique	15 gr.
Eau q. s. p.....	1.000 cc.

Au moment de l'usage, on mélange une quantité égale de solution A et de solution B et on porte à l'ébullition pendant 1 minute.

Le tube ainsi préparé, ainsi qu'un autre, servant d'éta-
lon et contenant 2 cc. d'une solution titrée de glucose
(à 0 gr. 25 p. 1.000) et 1 cc. de liqueur cupro-tartrique, sont
plongés dans de l'eau en ébullition, pendant 6 minutes. On
doit alors très rapidement (en moins d'une demi-minute)
ajouter dans chacun des tubes V gouttes d'une solution

saturée de sulfate de magnésie, puis IV gouttes d'une solution saturée de carbonate de soude. On facilite ainsi la dissolution ultérieure du précipité d'oxydure de cuivre qui vient de se former. On replonge les tubes dans le bain-marie bouillant, puis, après les avoir remplis presque jusqu'au bord avec de l'eau en ébullition (jet de pissette), on centrifuge. On décante alors suivant le procédé d'Ambard (décantation à la pissette) et on verse *immédiatement* dans le tube qui vient d'être décanté 5 cc. de réactif phospho-molybdique. (Délayer 20 gr. d'acide molybdique dans 500 cc. d'eau distillée. Ajouter peu à peu, sans cesser d'agiter, 250 cc. d'acide phosphorique pur. Laisser digérer 12 heures. Faire bouillir 15 minutes. Refroidir. Compléter à 1.000 cc. avec de l'eau distillée.)

Le précipité se dissout très vite; le liquide prend une teinte bleue due à la formation de sous-oxydes de molybdène. On décolore par le permanganate de potasse (solution à 0 gr. 08 p 1.000). C'est là la modification importante de Fontès et Thivolle, qui ont transformé une méthode colorimétrique (Folin et Wu) en une méthode titrimétrique, c'est-à-dire plus exacte.

Connaissant le nombre de centimètres cubes de solution de permanganate qui ont été utilisés pour obtenir la décoloration complète du liquide à doser et le nombre de centimètres cubes utilisés pour la solution titrée de glucose, il est facile, par une simple règle de trois, d'en déduire le taux de la glycémie (1).

Ambard et Chabanier, qui ont utilisé cette méthode, se servaient d'une table qui leur permettait de lire, d'après

(1) Pour des taux inférieurs à 0 gr. 50 de glucose ‰ ou supérieurs à 5 gr. ‰, il est nécessaire d'apporter quelques légères modifications à la technique que nous venons de résumer. Mais ce sont là des conditions que nous n'avons jamais trouvées réalisées.

le nombre de centimètres cubes de solution de permanganate utilisés, le taux de glucose contenu dans le liquide étudié. Mais le titre d'une solution de permanganate est variable, les corrections ne peuvent pas être faites assez souvent; aussi est-il préférable de prendre un terme de comparaison, c'est-à-dire une solution étalon de glucose.

Résultats. — La méthode de Fontès présente l'avantage de n'exiger qu'une minime quantité de sang, avantage qui est appréciable, puisqu'il permet de mener de front diverses recherches (réserve alcaline, uréoémie) sans qu'il soit pour cela nécessaire de pratiquer chaque fois une véritable saignée.

D'autre part, bien que le dosage ne porte que sur d'infimes quantités de glucose (un demi milligramme, et très souvent beaucoup moins encore), l'exactitude de la méthode n'en paraît pas affectée. Nous avons, en effet, pratiqué des dosages portant sur des solutions de titre variable et connu: au cours de ces diverses expériences de contrôle, nous avons pu nous rendre compte que l'erreur relative était inférieure à 3 %; il est rare qu'une méthode de dosage réalise une semblable approximation et apporte une telle précision dans ses résultats.

TAUX NORMAL DE LA GLYCÉMIE

Il est bien entendu que nous ne considérons que la glycémie du sujet normal et *à jeun*. Même dans ces conditions, les variations individuelles sont importantes et l'écart entre les chiffres extrêmes atteint 20 à 30 %. Il est donc nécessaire de bien préciser dans quelles limites peut osciller une glycémie normale, et il est indispensable de

fixer le taux le plus élevé, à partir duquel on peut dire qu'il existe une hyperglycémie.

Grigaut, Brodin et Rouzaud (1) admettent comme limites 0 gr. 88 et 1 gr. 05. Naunyn donne des chiffres un peu moins élevés: 0 gr. 70 et 1 gr. Pour Klemperer, les variations normales s'étendent entre 0 gr. 80 et 1 gr. 10. En 1916, Myers et Bailey ont effectué, avec la méthode de Lewis et Benedict, une série de 500 dosages; ils ont obtenu des résultats variant de 0 gr. 90 à 1 gr. 10. C'est ce dernier chiffre que Mac Glasson (2) considère comme le taux limite le plus élevé d'une glycémie normale. Sur ce point, tous les auteurs semblent donc d'accord, et nous croyons inutile de poursuivre l'énumération des nombreux travaux qui, sur cette question, apportent des résultats simplement confirmatifs. Nous voulons cependant signaler qu'Ambard et Chabanier, qui ont utilisé la méthode de Fontès, admettent qu'une glycémie de 1 gr. 10 % représente le taux normal le plus élevé.

Nous-même, au début de nos recherches, nous avons effectué une trentaine de dosages, réalisés toujours dans les mêmes conditions: sujet à jeun et au repos. Les chiffres extrêmes que nous avons trouvé sont les suivants: 0 gr. 74 et 1 gr. 05. La majorité des taux glycémiques se trouve comprise entre 0 gr. 80 et 1 gr. (68 % des cas); 18 % oscillent entre 0 gr. 74 et 0 gr. 80 et 12 %, à peine, dépassent 1 gr.

Nous nous croyons donc autorisé à conclure qu'au-delà de 1 gr. 10 il y a, indiscutablement, hyperglycémie.

(1) GRIGNAUT, BRODIN et ROUZAUD. — Le taux de glucose dans le sang total chez les individus normaux. *C. R. Soc. Biol.*, 2 mai 1914.

(2) MAC GLASSON. — Hyperglycemia as an etiologic factor in certain dermatoses. *Arch. Dermat. and Syph. Chicago*, 1923, t. VIII, p. 665-686.

ETUDE DES OBSERVATIONS (1)

OBS. n° I. — Pierre Cr., âgé de 68 ans, maçon, hospitalisé depuis le 2 mai 1923. Salle Saint-Jacques, n° 34.

Le malade, éthylique ancien, présente du tremblement et des pituites matutinales. Il se plaint de céphalées fréquentes et signale une diminution de la mémoire pour les événements récents seulement.

A l'examen (14 déc. 1926), nous constatons :

Réflexes tendineux normaux ; léger œdème des membres inférieurs et augmentation de volume du foie, qui dépasse de 2 travers de doigt le rebord costal.

T. A. : 20-10 (arythmie de tension aux alentours de la maxima), bruit de galop gauche.

Urée de sérum : 0 gr. 48 ‰

Réserve alcaline : 53 vol. de CO² %

Glycémie : 0 gr. 98 Glycosurie : 0

Nouvel examen, le 13 janv. 1927 :

Le malade déclare spontanément avoir constaté une grande amélioration dans son état.

Urée de sérum : 0 gr. 55 ‰

R. A. : 56.7 vol. de CO² %

Glycémie : 0 gr. 94 Glycosurie : 0

(1) Nous avons personnellement pratiqué toutes les recherches dont les résultats sont consignés dans les observations que nous publions.

OBS. n° II. — L. F..., âgé de 60 ans, cultivateur, hospitalisé depuis le 9 septembre 1926 à la clinique des maladies mentales et nerveuses.

Il présente depuis quelques années des signes de dépression mentale.

L'interrogatoire nous révèle l'existence de quelques petits symptômes de Bright: dyspnée d'effort, céphalée, crampes dans les mollets. Le malade accuse, en outre, des douleurs épigastriques dont les caractères et les variations laissent supposer qu'elles ne répondent à aucune lésion organique.

Dans les antécédents personnels du malade, nous notons une variole à 12 ans et une congestion pulmonaire bilatérale (grippale) en 1918.

Examen du 18 décembre 1926. — A l'auscultation du cœur: ébauche de galop. Rien à l'examen des divers autres appareils.

T. A.: 19-13 Urée du sérum: 0 gr. 32 ‰

R. A.: 50 vol. de CO² ‰.

Glycémie: 1 gr. 17 Glycosurie: 0.

OBS. n° III. — G. V..., âgé de 36 ans, mineur, entré dans la clinique de dermatologie le 16 décembre 1926, pour eczéma sec localisé à la tête et au thorax.

Ce malade, qui est Polonais, et dont l'interrogatoire est difficile, nous signale quelques petits signes de brightisme: dyspnée d'effort, crampes dans les mollets et pollakiurie nocturne.

Examen du 20 décembre 1926:

T. A.: 17-10. Urée du sérum: 0 gr. 45 ‰.

R. A.: 61,3 vol. de CO² ‰.

Glycémie: 0 gr. 865. Glycosurie: 0.

OBS. n° IV. — Mme M. D..., âgée de 62 ans, hospitalisée depuis octobre 1926, salle Espéronnier, n° 9.

Au moment de son arrivée dans le service, la malade présentait les signes d'une intoxication urémique: vomissements, céphalées et très grande asthénie. Le taux de l'urée du sérum atteignait alors 2 gr. 89.

Le régime hypoazoté suffit à faire progressivement disparaître les symptômes précédents. Le taux de l'urée sanguine s'abaisse et, à un moment où elle est encore cependant supérieure à 1 gr., on recherche la valeur de la réserve alcaline, qui est égale à 49 vol. de CO² %.

Depuis un mois, l'urée du sérum s'étant abaissée à 0 gr. 64, les seuls signes cliniques qui persistent sont constitués par des crampes et quelques bourdonnements.

Examen du 29 décembre 1926. — Rien d'anormal à l'examen du cœur et des divers appareils.

T. A.: 23-13. Urée du sérum: 0 gr. 27 ‰.

R. A.: 53 vol. de CO² %.

Glycémie: 1 gr. 10.

Glycosurie: 0.

OBS. n° V. — G. B..., âgé de 37 ans, cultivateur, entré depuis le 20 décembre 1926 dans la clinique des maladies mentales et nerveuses.

Ce sujet, qui présente un certain degré de dépression mentale, est malade depuis six mois. Il nous signale l'existence de céphalées, troubles de la vue et de l'audition et de pollakiurie nocturne.

Antécédents personnels: bronchite chronique. Marié. Deux enfants bien portants.

Examen du 30 décembre 1926:

T. A.: 14 1/2-9 1/2. Urée du sérum: 0 gr. 30 ‰.

R. A.: 65,2 vol. de CO² %.

Glycémie: 1 gr. 03

Glycosurie: 0.

OBS. n° VI. — H. X..., âgée de 64 ans, hospitalisée dans le service des maladies nerveuses et mentales.

Cette malade présente un délire anxieux et nous ne pouvons obtenir d'elle aucun renseignement.

Examen du 5 février 1927 :

T. A. : 14 1/2-9 1/2. Urée du sérum : 0 gr. 65 %.

R. A. : 57,4 vol. de CO² %.

Glycémie : 1 gr. 03. Glycosurie : 0.

OBS. n° VII. — J. P..., âgée de 34 ans, prostituée, entrée le 16 décembre 1926 dans la clinique de dermatologie.

La malade nous signale que, depuis trois ans environ, elle a des troubles de la mémoire, plus accentués, paraît-il, depuis un an. L'amnésie n'est pas totale, mais elle porte indifféremment sur des événements anciens ou récents. Certains sont retenus ; le plus grand nombre n'a laissé aucune trace.

Grande lassitude physique et morale ; prostration, idées de tristesse ; la malade s'isole dans le silence.

Antécédents personnels : une grossesse menée à terme ; l'enfant est mort à trois mois, il y a douze ans.

Un chancre génital, il y a huit ans ; la réaction de Bordet-Wassermann a été pratiquée à diverses reprises, elle s'est toujours montrée négative.

La malade a été soumise à un traitement spécifique, très irrégulièrement suivi.

Examen du 5 janvier 1927. — Réflexes normaux.

Rien d'anormal à l'auscultation du cœur.

T. A. : 14 1/2-10 1/2. Urée du sérum : 0 gr. 35 %.

R. A. : 57,4 vol. de CO² %.

Glycémie : 0 gr. 80. Glycosurie : 0.

Nouvel examen du 25 janvier:

Urée du sérum: 0 gr. 77 ‰.

R. A.: 53,6 vol. de CO² %.

Glycémie: 0 gr. 83.

Glycosurie: 0.

OBS. n° VIII. — L. S..., âgé de 50 ans, tailleur d'habits, hospitalisé depuis le 3 janvier 1927, salle Bichat, n° 22.

Il y a un an, affection fébrile mal caractérisée; douleurs dans la région lombaire et dysurie: mictions difficiles et laborieuses, pollakiurie, émission d'urines très troubles. L'analyse démontre la présence d'une quantité importante d'albumine. Le malade signalait, en outre, une dyspnée d'effort très accusée et des crises de dyspnée nocturne. Un régime alimentaire sévère avait suffi, paraît-il, à faire disparaître l'albuminurie et à atténuer grandement les divers troubles précédents.

Depuis trois semaines, la dyspnée reprend et s'accroît; l'albuminurie réapparaît: 0 gr. 40, puis 2 gr. par litre. Le taux de l'urée sanguine est de 0 gr. 54.

Le malade ne présente ni crampes, ni vertiges, mais signale quelques légers troubles de la vue (mouches volantes).

Rien n'est à signaler dans les antécédents de ce malade, si ce n'est un éthylisme avéré.

A l'examen, on remarque la pâleur du visage, l'absence d'œdèmes.

La matité hépatique déborde de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes.

T. A.: 20-13. Urée du sérum: 0 gr. 70 ‰.

Albuminurie: 4 gr. par litre.

R. A.: 54 vol. de CO² %.

Glycémie: 0 gr. 82.

Glycosurie: 0.

Rapport de Derrien: 7,4 %.

OBS. n° IX. — A. D..., âgé de 74 ans, cultivateur, entré le 10 janvier 1927 dans la clinique de dermatologie.

Ce malade présente quelques petits signes de Bright, et en particulier de la pollakiurie nocturne.

Antécédents personnels: syphilis ancienne et traitée (chancre il y a quarante-quatre ans)..

Actuellement, B.-W.: 0 + sérum chauffé;

0 + sérum non chauffé.

Examen du 18 janvier. — Auscultation du cœur: ébauche de galop gauche.

T. A.: 20-10 (trou auscultatoire entre 18 et 16).

R. A.: 62,8 vol. de CO² %.

Urée du sérum: 0,44 %.

Glycémie: 0 gr. 78.

Glycosurie: 0.

OBS. n° X. — J. B..., âgé de 52 ans, tonnelier, hospitalisé depuis le 15 janvier 1927, salle Bichat, n° 11.

Malade depuis cinq à six mois; dyspnée paroxystique, surtout nocturne, et dyspnée d'effort; pollakiurie nocturne; crampes dans les mollets et sensation de doigt mort.

Antécédents personnels: intoxication légère par les gaz de guerre en février 1917; éthylisme (3 litres de vin et nombreux apéritifs).

Examen du 20 janvier. — Facies rouge et varicosités; pupilles égales et contractiles.

Auscultation du cœur: arythmie extrasystolique.

Le foie est gros, il est douloureux à la pression et déborde de quatre travers de doigt le rebord des fausses côtes.

Pas d'œdèmes périphériques.

Le malade a été traité par la digitaline (X gouttes pen-

dant cinq jours), la teinture de belladone (XX gouttes) et l'eupnine.

T. A.: 20-11, avec une arythmie de tension continuelle entre la maxima et la minima.

Urée du sérum: 0 gr. 37 %.

Albuminurie: traces.

R. A.: 60,3 vol. de CO² %.

Glycémie: 0 gr. 97. Glycosurie: 0.

OBS. n° XI. — H. S..., âgée de 68 ans, domestique, hospitalisée depuis le 18 janvier 1927, salle Espéronnier, n° 7.

Cette malade nous signale une dyspnée d'effort très facilement provoquée, des crises de dyspnée nocturne, quelques vertiges et des crampes dans les mollets; ses paupières sont souvent gonflées le matin.

Antécédents personnels: pleurésie, il y a vingt ans, guérie sans avoir été ponctionnée.

Examen du 22 janvier. — L'auscultation du cœur révèle l'existence d'une souffle au premier temps, à l'aorte. Le pouls est régulier: 96.

Quelques râles aux deux bases; pas d'œdème des extrémités.

T. A.: 16-11. Urée du sérum: 0 gr. 41.

R. A.: 56 vol. de CO² %.

Albuminurie: traces.

Glycémie: 0 gr. 839. Glycosurie: 0.

OBS. n° XII. — J. V..., âgée de 63 ans, hospitalisée depuis le 19 janvier 1927, salle Espéronnier, n° 10.

Le début de l'affection date de trois ans, mais une aggravation s'est produite dans l'état de la malade depuis un mois environ. Elle accuse une dyspnée d'effort, des

crampes dans les mollets, des bourdonnements d'oreilles, des vertiges, des troubles de la vue (brouillard devant les yeux); elle nous signale, en outre, que, depuis ces derniers mois, ses membres inférieurs sont oedématiés, surtout le soir.

Aucun antécédent morbide. Au cours d'un précédent séjour de la malade dans le service (juin 1926), on avait noté: urée du sérum, 0 gr. 75, et, un mois plus tard, après l'institution d'un régime hypoazoté, le taux d'urée sanguine était redescendu à 0 gr. 40, et l'albuminurie s'élevait à 0 gr. 20 par litre; la tension artérielle était de 15 1/2-10.

A l'examen. — Auscultation du cœur: premier bruit râpeux à l'orifice mitral, et deuxième bruit clangoreux à l'orifice aortique.

L'auscultation pulmonaire révèle l'existence d'un souffle dans la région axillaire gauche et une thoracenthèse pratiquée en ce point (20 janvier 1927) a donné issue à 250 cc. de liquide séro-fibrineux (pleurésie interlobaire).

Au moment où nous examinons la malade (22 janvier), son état est grave; elle ne s'alimente à peu près plus depuis trois jours.

Dyspnée continue; délire euphorique; réaction thermique légère.

T. A.: 15 1/2-10. Urée du sérum: 0 gr. 95 %.

R. A.: 50,2 vol. de CO² %.

Albuminurie: traces nettes.

Glycémie: 0 gr. 78.

Glycosurie: 0.

La réaction de Gerhardts n'a pas pu être pratiquée. La malade est emmenée par sa famille quatre heures après notre examen.

OBS. n° XIII. — F. L., âgé de 53 ans, chef cantonnier, hospitalisé depuis le 20 décembre 1926, salle Maisonneuve, n° 12.

Dysurie depuis 1918, et, depuis ces derniers mois, incontinence d'urine par regorgement. Au moment où le malade entre dans le service, on place une sonde à demeure; le taux de l'urée sanguine, qui dépassait 1 gr. par litre, continue à osciller entre 1 gr. et 1 gr. 40; cette invariabilité démontre l'existence d'un élément rénal: le malade est néphritique et non pas seulement rétentionniste.

Huit jours avant notre examen, on pratique une taille hypogastrique et on constate, au cours de l'intervention, une hypertrophie du lobe gauche de la prostate, formant clapet sur le col vésical.

L'interrogatoire du malade nous révèle, outre les troubles urinaires que nous avons mentionnés, l'existence de quelques céphalées et bourdonnements d'oreilles, l'absence de dyspnée.

Antécédents personnels: pleurésie droite, guérie sans avoir été ponctionnée.

A l'examen, on note l'existence de quelques signes d'irritation pyramidale: trépidation épileptoïde, clonus de la rotule.

Le liquide céphalo-rachidien est normal et la réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Les symptômes nerveux sont alors considérés comme dus à l'auto-intoxication que révèle le taux de l'urée sanguine depuis longtemps élevé.

A l'auscultation du cœur on entend un bruit de galop manifeste. Il n'existe pas d'œdème des extrémités.

Examen du 24 janvier:

T. A.: 15-10 1/2 (avec l'appareil de Pachon-Gallavardin).

Urée du sérum: 1 gr. ‰.

Albuminurie: 1 gr. par litre.

R. A.: 55,5 vol. de CO² %.

Glycémie: 0 gr. 88. Glycosurie: 0.

Réaction de Gerhardt: négative.

Le malade est à un régime hypoazoté depuis un mois.

Examen du 4 février. — Le régime alimentaire est toujours identique.

Urée du sérum: 1 gr. 11 %.

Albuminurie: 0 gr. 70 par litre.

R. A.: 49 vol. de CO² %.

Glycémie: 1 gr. 214 Glycosurie: 0.

Réaction de Gerhardt: négative.

OBS. n° XIV. — J. P..., âgé de 55 ans, cultivateur, entré à la clinique de dermatologie le 13 janvier 1927.

Ce malade souffre de céphalées, qui se répètent assez fréquemment depuis un an environ; il nous signale quelques crampes et vertiges, des bourdonnements d'oreilles, de la constipation et des vomissements alimentaires assez fréquents.

Antécédents personnels: éthylisme.

Syphilis ancienne, datant de trente ans, et traitée depuis six ans.

Examen du 25 janvier 1927. — Bruit de galop gauche. Pas d'œdèmes. Rien d'anormal à l'examen des divers appareils.

T. A.: 15-8. Urée du sérum: 0 gr. 72 %.

R. A.: 69 vol. de CO² %.

Glycémie: 0 gr. 75. Glycosurie: 0.

OBS. n° XV. — P. R..., âgé de 66 ans, manœuvre, hospitalisé depuis le 18 janvier 1927, salle Combal, n° 15 bis.

Cérébro-scléreux; psychisme très déficient; rire spasmodique. Ne se plaint de rien.

Antécédents personnels: éthylisme.

A l'examen de l'appareil circulatoire, on trouve:

Artères dures et sinueuses; pouls régulier; bruits du cœur normaux; pas d'œdèmes.

L'examen du système nerveux montre des réflexes vifs, un léger myosis et une démarche à petits pas.

Le 21 janvier, le taux d'urée sanguine était de 0 gr. 66 par litre.

Le 27 janvier:

T. A.: 12-5 1/2. Urée du sérum: 0 gr. 40.

R. A.: 59 vol. de CO² %.

Glycémie: 0 gr. 74. Glycosurie: 0.

Réaction de Gerhard: négative.

OBS. n° XVI. — N. M..., âgé de 30 ans, dessinateur, clinique de dermatologie, entré le 12 janvier 1927.

Psoriasis généralisé, dont le début date de cinq ans; alternatives d'amélioration et d'aggravation.

Le malade accuse de la dyspnée d'effort et signale quelques vertiges.

Le 18 janvier, le taux d'urée sanguine était de 0 gr. 61 par litre. B.-W.: 0.

Antécédents personnels: diphtérie à 7 ans; scarlatine à 8 ans; fièvre typhoïde à 24 ans.

Examen du 28 janvier:

T. A.: 12 1/2-8. Urée du sérum: 0 gr. 51 p. l.

R. A.: 61,3 vol. de CO² %.

Albuminurie: 0.

Glycémie: 0 gr. 80.

Glycosurie: 0.

OBS n° XVII. — J. P..., âgé de 65 ans, clinique de dermatologie, entré le 25 janvier 1927.

Eczéma variqueux de la jambe gauche. Tousse et crache. Pas de dyspnée; quelques bourdonnements d'oreilles et pollakiurie nocturne.

Antécédents personnels: veuf, pas d'enfants; bonne santé habituelle.

Examen du 29 janvier. — L'auscultation du cœur nous révèle un souffle aortique intense au premier temps; le second bruit est claqué. Le pouls est dur et régulier.

T. A.: 19-10. Urée du sérum: 0 gr. 55 p. l.

R. A.: 56 vol. de CO² %.

Glycémie: 0 gr. 80. Glycosurie: 0.

Réaction de Gerhard: négative.

OBS. n° XVIII. — A. C..., âgée de 9 ans, entrée le 26 juin 1926 dans le service des maladies des enfants.

En juin 1925, on met en évidence l'existence d'une albuminurie. Rien, dans les antécédents de l'enfant, ne laisse soupçonner l'origine de cette atteinte rénale, qui persiste et s'aggrave parce que ni traitement, ni régime ne sont suivis. Rapidement apparaît un œdème généralisé, et ce n'est qu'un an après le début de l'affection que la petite malade est hospitalisée.

A son entrée dans le service, on note: un œdème généralisé au tronc, aux membres et à la face, et une légère ascite. Rien aux divers appareils.

Sous l'influence du régime, l'œdème disparaît très vite. Mais l'albuminurie persiste et se maintient entre 6 et 8 gr. par jour. L'uréoémie n'a jamais été anormalement élevée; elle a, au contraire, toujours oscillé entre 0 gr. 12 et 0 gr. 16. Il est à noter, cependant, que la petite malade

n'est pas soumise à un régime hypoazoté, mais seulement déchloruré.

L'examen du sédiment urinaire a montré la présence de cylindres granuleux et hyalins, de nombreux leucocytes, de rares hématies et de quelques cellules épithéliales.

Examen du 1^{er} février 1927 :

T. A. : 11-6 1/2 (au Pachon).

Urée du sérum : 0 gr. 12 par litre.

Analyse d'urine :

Albuminurie : 6 gr. p. l.

Urée : 3 gr. 55.

Acidité apparente : 40 cc. en Na OH N/10 p. l.

Acidité libérée par le formol : 70 cc. en Na OH N/10 p. l.

Azote formol : 0,10.

Azote hypobromite : 1,65.

Rapport de Derrien : 6 %.

Ammoniaque : 0,12 p. l.

Réaction de Gerhardt : négative.

R. A. : 41 vol. de CO² %.

Glycémie : 1 gr. 12 %.

Obs. n° XIX. — R. G..., âgé de 22 ans, charpentier, hospitalisé le 29 janvier 1927, salle Laënnec, n° 14.

A commencé à être malade il y a une dizaine de jours ; il semble qu'il ait présenté à ce moment-là une infection grippale sans localisation précise : fièvre, frissons. Les urines sont examinées ; on y décèle la présence d'albumine et le malade entre alors dans le service.

Il ne se plaint plus de rien, si ce n'est de céphalée. La température est normale.

Antécédents personnels : grippe à 15 ans, qui n'a duré que quelques jours, mais a laissé le malade, paraît-il, extrêmement affaibli pendant plusieurs semaines.

A eu très souvent des angines.

Examen du 2 février 1927. — Facies pâle; paupières gonflées. Pas d'œdème des membres inférieurs. Cœur normal.

T. A.: 17-11. Urée du sérum: 0 gr. 58 p. l.

R. A.: 59,4 vol. de CO_2 %.

Glycémie: 0 gr. 81. Glycosurie: 0.

Albuminurie: 0 gr. 80 p. l.

OBS. n° XX. — M. B..., âgée de 26 ans, hospitalisée le 29 janvier 1927, salle Fouquet, n° 3. Néphrite toxique.

Psychisme médiocre, qui explique l'in vraisemblable histoire suivante: dans l'espoir de se guérir plus rapidement d'une angine récente, cette malade s'est gargarisée à pleine bouche avec de l'eau oxygénée pure. Comme elle en éprouvait quelque malaise, et croyant s'être empoisonnée, elle fait venir un médecin qui lui conseille de boire de l'eau de Vichy. Comprenant mal, elle s' imagine qu'il s'agit d'eau-de-vie et fait apporter un litre de rhum, qu'elle absorbe dans la matinée.

Pendant les premiers jours de son séjour à l'hôpital, les vomissements sont très fréquents et la malade est soumise à une diète lactée absolue.

Actuellement, ne se plaint de rien.

Antécédents personnels: pleurésie gauche, il y a onze ans. Mariée. Un enfant bien portant.

Examen du 5 février 1927. — Les pupilles réagissent; pas de myosis; pas d'œdèmes.

T. A.: 11 1/2-7.

Urée du sérum: 4 gr. 89 p. l. (5 gr. 42 l'avant-veille)

R. A.: 47 vol. de CO_2 %.

Glycémie: 1 gr. 32. Glycosurie: 0.

Albuminurie: présence.

Réaction de Gerhard: négative.

Nouvel examen le 12 février. — Très bon état général.

Régime lacté au début; actuellement, régime déchloruré.

Urée du sérum: 3 gr. 12 p. l.

Albuminurie: 0 gr. 80 p. l.

R. A.: 50 vol. CO² %.

Glycémie: 1 gr. 176. Glycosurie: 0.

Réaction de Gerhard: négative.

Examen du 23 février:

Urée du sérum: 0 gr. 37 %.

R. A.: 57,4 vol. de CO² %.

Glycémie: 0 gr. 86. Glycosurie: 0.

Albuminurie: légères traces.

Réaction de Gerhard: négative.

Obs. n° XXI. — A. B..., âgé de 68 ans, hospitalisé le 3 février 1927, salle Delpech, n° 3.

Se plaint de douleurs abdominales apparaissant par crises. Début il y a dix ans environ. A été examiné, à ce moment-là, par le professeur Rauzier, qui, après contrôle radioscopique, a conseillé une intervention chirurgicale (ulcus probable). Le malade s'y est refusé.

A beaucoup maigri depuis une douzaine d'années. Actuellement, des vomissements se reproduisent assez fréquemment, mais jamais d'hématémèse. Pollakiurie nocturne.

Antécédents personnels: éthylisme.

Examen du 7 février. — Complexion faible. Artères dures, en trachée d'oiseau.

T. A.: 11-6 1/2.

Urée du sérum: 0 gr. 76 p. l. (1 gr. 35 le 3 février).

R. A.: 67,5 vol. de CO_2 %.

Glycémie: 0 gr. 93. Glycosurie: 0.

Albuminurie: 0.

Réaction de Gerhardt: négative.

OBS. n° XXII. — A. M..., âgé de 58 ans, cultivateur, hospitalisé le 31 janvier 1927, salle Civiale, n° 5.

Prostatique (adénome) en rétention et sondé (sonde à demeure). L'urée sanguine s'élève à 0 gr. 83 (dosage du 2 février).

On pratique, le jour même, une taille hypogastrique.

Examen du 8 février 1927. — Pas d'œdèmes. Cœur normal.

T. A.: 17-11. Urée du sérum: 0 gr. 33 p. l.

R. A.: 45 vol. de CO_2 %.

Glycémie: 1 gr. 36. Glycosurie: 0.

Albuminurie: présence.

Réaction de Gerhardt: négative.

Examen du 17 février 1927:

R. A.: 57 vol. de CO_2 %.

Epreuve de l'hyperglycémie alimentaire provoquée chez le sujet à jeun:

Absorption de 50 gr. de glucose pur dissous dans 100 cc. d'eau.

Glycémie initiale (correspondant à la réserve alcaline sus-indiquée), à 8 h. 10: 0 gr. 86 %.

Glycémie une demi-heure plus tard, 8 h. 40: 1 gr. 57.

Glycémie deux heures plus tard, 10 h. 05: 1 gr. 36.

Aire du triangle d'hyperglycémie (1): 1 cmq. 40.

(1) L'aire d'un triangle normal varie, d'après Marcel Labbé, qui a imaginé cette notation, entre 0 cmq. 20 et 0 cmq. 40.

Un échantillon d'urine a été recueilli, aussitôt après chaque prise de sang.

Glycosurie: 8 h. 10: 0; 8 h. 40: 0; 10 h. 05: 0.

La réaction de Gerhard: négative.

OBS. n° XXIII (1). — P. T..., âgé de 50 ans, salle Bouisson, n° 9.

Hospitalisé en mars 1925, pour plaque de gangrène humide du membre inférieur droit.

Cet homme présente en même temps: 1° Un œdème énorme des membres inférieurs, remontant plus haut que la ceinture, œdème blafard, type brightique; 2° Ascite et subictère; 3° Des signes d'insuffisance cardiaque marqués et une ébauche de bruit de galop.

L'affection remonte à peu près à un an et a débuté par une poussée nette de néphrite aiguë, consécutive à une grippe.

Urée du sérum: 0 gr. 85.

Constante d'Ambard: 0,205.

(1) Cette observation est empruntée à la thèse de notre ami le docteur Bonnet (Contribution à l'exploration des fonctions antiacidiques du rein. Thèse de Montpellier, 1925). Le taux de la glycémie, qui n'y est indiqué qu'à titre de complément d'examen, est particulièrement instructif pour nous. Le dosage n'a pas été fait avec la méthode que nous avons personnellement utilisée, mais avec celle de Lewis et Bénédict. Malgré les réserves que nous avons formulées au sujet de celle-ci, nous pensons que le résultat n'est guère entaché d'erreur, car l'hyperuréoémie peu considérable laisse supposer que la rétention azotée n'était pas, dans ce cas, très importante. D'autre part, l'hyperglycémie est telle qu'une erreur dans son appréciation ne saurait être suffisante pour laisser un doute sur la réalité du trouble humoral constaté.

Glycémie: 3 gr. 60.

R. A.: 32,8 vol. de CO_2 %.

Analyse complète des urines des vingt-quatre heures:

Quantité: 400 cc.

Densité: 100.

Réaction: acide.

Albumine: 1 gr. 10.

Glucose: 0.

Chlorure: 3,2 par litre.

Pas de réaction à la polyurie aqueuse.

Epreuve de la phénolsulfonéphtaléine (injection intra-veineuse; urines recueillies 35 minutes après l'injection):

P. S. P. éliminée, moins de 10 %.

Epreuve de la limonade phosphorique (polyurie acide):

H	9 h.	10 h.	11 h.
V	11 cc.	9 cc.	10 cc.
pH	6,8	6,9	7,0
GH en unités Sørensen ‰.....	1,6	1,3	1,0
Éliminés	0,017	0,011	0,010
Acidité apparente	540	330	460
Acidité formol	1150	880	1120
AzH ³ pour 1.000	2,024	1,548	1,971
AzH ³ en une heure.....	0,0222	0,0139	0,0197

C'est-à-dire acidose rénale mixte due à la fois à une insuffisance de la fonction ammonio-productrice et à une imperméabilité rénale aux ions acides.

INTERPRETATION DES RESULTATS

L'étude de ces observations nous montre qu'il existe, dans le quart ou le cinquième des cas (1) de néphrites aiguës ou chroniques (2), examinés par nous, une hyperglycémie légère, mais indiscutable. Son taux oscille presque toujours autour de 1 gr. 30. Nous rapportons cependant l'observation d'un malade dont la glycémie atteignait 3 gr. 60; c'est, croyons-nous, l'hyperglycémie la plus élevée que l'on ait jamais signalée au cours des néphrites. Bailey, en 1919, avait présenté une communication sur un cas de néphrite au cours de laquelle la glycémie s'éleva à 3 gr. ‰ , sans que la moindre glycosurie apparût. Devauchelle, dans sa thèse, publie l'observation d'une brighti-

(1) En réalité, nous pensons que l'hyperglycémie peut être observée, au cours des néphrites, avec une plus grande fréquence. Un assez grand nombre de malades, parmi ceux que nous avons examinés, ne présentaient qu'une atteinte rénale légère, et c'est ce qui explique la faible proportion d'hyperglycémies que nous avons constatée.

(2) Nous pensons qu'une mention spéciale doit être accordée aux néphrites hydropigènes. Dans un cas tout récemment observé, pour lequel nous avons déjà pratiqué plusieurs examens successifs, et dont nous suivons l'évolution, nous avons pu constater que, conformément à nos prévisions, l'hydrémie, entraînant simultanément une baisse apparente de la réserve alcaline et de la glycémie, apportait ainsi une double cause d'erreur dans l'appréciation du rapport que nous avons cru pouvoir établir entre l'acidose et l'hyperglycémie.

que, examinée en plein coma, après une hémorragie cérébrale, et chez laquelle il a trouvé une glycémie de 3 gr. 85.

Nous pensons que cette observation n'est ni assez significative, ni assez convaincante pour être retenue; elle appelle, en effet, les réserves qu'a formulées Bordet à son sujet: « Dans le cas tout à fait exceptionnel de 3 gr. 85 cité par Devauchelle, on peut se demander si cette hyperglycémie excessive n'était pas l'effet de l'hémorragie cérébrale survenue chez cette malade, plutôt que la conséquence indirecte de son insuffisance rénale. »

Les observations que nous rapportons, nous indiquent, en outre, une absence constante de glycosurie, ce qui est conforme aux constatations de la majorité des auteurs. Elles nous renseignent, d'autre part, sur l'éventualité d'un parallélisme entre les valeurs diverses de la glycémie chez les brightiques et les variations subies par certains éléments de l'insuffisance rénale.

Hyperglycémie et hypertension. — Nous avons déjà résumé dans leurs grandes lignes les discussions qui avaient pour objet d'admettre ou de nier l'existence d'un rapport entre l'hypertension et l'hyperglycémie. Après avoir lu la solide argumentation de Janeway et les formelles conclusions de Devauchelle, nous étions persuadé, sans même avoir entrepris nos recherches, que la question était jugée. Les opinions récemment formulées par Hirsch (1916), Kahler (1922 et Botti (1922), sont cependant favorables à la coexistence de l'hyperglycémie et de l'hypertension. Herrick (1923) pense de même et précise que cette coexistence s'observe dans un groupe défini de cas, caractérisés par quatre symptômes cardinaux: hypertension, hyperglycémie, obésité, artéri-sclérose.

Mohler (1925), ayant examiné quarante-six sujets hyper-

tendu, a trouvé, dans plus de la moitié des cas, une élévation anormale, parfois considérable, du sucre sanguin; mais il faut ajouter que tous ces malades étaient glycosuriques et vraisemblablement, pour la plupart, diabétiques.

Personnellement, nous n'avons jamais observé d'hyperglycémie dans les cas où l'hypertension était le plus considérable:

	T. A.	Glycémie
C. P. (obs. n° I)	20-10	0 gr. 98
D. M. (obs. n° IV)	23-13	1 gr. 10
S. L. (obs. n° VIII)	20-13	0 gr. 82
D. A. (obs. n° IX)	20-10	0 gr. 78
B. J. (obs. n° X)	20-11	0 gr. 97

Par contre, les malades chez lesquels nous avons trouvé de l'hyperglycémie avaient à peu près tous une tension normale; dans les rares cas où elle s'est montrée un peu élevée, elle est toujours restée bien inférieure aux chiffres que nous venons de reproduire. Nous pouvons donc affirmer que, chez les malades que nous avons observés, il n'y avait absolument aucun rapport entre le taux de la glycémie et la valeur de la tension artérielle.

Hyperglycémie et rétention uréique. — La même indépendance se manifeste entre ces deux ordres de phénomènes. Des taux d'urée sanguine voisins de 1 gr. correspondent à des glycémies normales. Chez une même malade, une uréoémie s'élevant de 0 gr. 55 à 0 gr. 77 ne modifie à peu près pas la valeur de la glycémie.

Inversement, l'hyperglycémie la plus élevée (3 gr. 60) coexiste avec un taux d'urée sanguine égal à 0 gr. 85; chez un autre malade, une glycémie s'élevant à 1 gr. 36 est contemporaine d'une uréoémie normale (0 gr. 33).

Enfin, une hyperglycémie légère (1 gr. 12), correspond

à une uréémie de 0 gr. 12; et nous sommes même assez près de croire qu'il y a peut-être une relation entre ce taux anormalement faible d'urée sanguine et l'élévation de la glycémie; nous nous réservons de développer plus loin notre idée sur ce point, mais c'est avouer déjà combien nous sommes éloigné de penser qu'il y ait une relation quelconque entre l'élévation de la glycémie et le degré de la rétention uréique (1).

Parmi les recherches que nous avons effectuées systématiquement et comparativement chez chacun de nos malades, il y en a une, enfin, qui nous a apporté des résultats nettement parallèles aux variations de la glycémie; nous allons donc un peu plus longuement nous étendre sur les modifications de la réserve alcaline et étudier les rapports qui existent entre ses variations et celles de la glycémie.

(1) Nous avons indiqué précédemment les recherches qui permettaient de conclure à l'absence de tout rapport entre l'hyperglycémie et les diverses formes de rétention azotée autres que la rétention uréique. Personnellement, nous n'avons pas poursuivi cette étude, qui, dans les travaux antérieurs au nôtre, n'a apporté que des résultats négatifs: les dosages comparatifs de créatinine (voir, à ce sujet, l'importante contribution de Myers), d'azote total et d'azote résiduel, d'une part, de glycémie, d'autre part, n'ont pas permis d'établir la moindre relation entre la rétention azotée et le trouble du métabolisme hydrocarboné.

ACIDOSE ET HYPERGLYCEMIE

Pour apprécier l'acidose nous avons eu recours à l'étude de la réserve alcaline; c'est une recherche qui, en clinique, s'est progressivement substituée à la détermination directe du pH sanguin. Elle offre en effet l'avantage d'être infiniment plus simple et surtout de fournir des indications plus significatives; le pH, on le sait, n'est susceptible de varier que dans des limites extrêmement étroites: sa valeur moyenne est de 7,4 et les oscillations compatibles avec la vie se trouvent comprises entre 6,95 et 7,80. Aussi une modification sensible du pH n'est-elle que la révélation tardive d'un trouble déjà considérable. Henderson soutient même qu'il n'a jamais pu découvrir une variation du pH, due à un état pathologique, si ce n'est chez le moribond.

On peut donc admettre que, pratiquement, l'alcalinité actuelle ou ionique du milieu sanguin reste fixe; lorsque survient un élément perturbateur il s'attaque d'abord à l'alcalinité potentielle; c'est elle qui, la première, varie et qui, le plus souvent, est seule à être modifiée. C'est par la détermination du pH que l'on établit l'alcalinité actuelle, c'est par la mesure de la réserve alcaline que l'on évalue l'alcalinité potentielle.

Celle-ci est constituée par les bicarbonates sanguins, qui représentent les bases libres que le CO_2 , toujours en excès, est venu fixer. Pour déterminer le taux des bicar-

bonates, on extrait le CO_2 total du sang veineux; le chiffre alors obtenu donne, indirectement, la valeur de la réserve alcaline; en réalité, il exprime le volume de CO_2 à 0° et à 760 mm., pour 100 volumes de plasma.

Les taux normaux peuvent varier entre 53 et 77. Chez le sujet adulte, à jeun et au repos, les chiffres oscillent autour de 60.

Il est établi qu'un taux inférieur à 53 caractérise un état d'acidose. Mais il faut bien savoir que, l'alcalinité ionique étant considérée comme à peu près invariable, ce qu'on appelle acidose n'est, en réalité, qu'une diminution de l'alcalinité.

L'ACIDOSE DANS LES NÉPHRITES

L'acidose rénale a été étudiée d'abord, en 1913, par Palmer et Henderson (1). Les recherches que cette étude a suscitées en France sont de date récente: en 1921, Rathery et Bordet (2) signalaient une baisse du CO_2 alvéolaire au cours d'une néphrite azotémique. Deloré, dans une série d'articles parus en 1924, dans le *Journal de Médecine de Lyon* (3), apportait en même temps qu'une bibliographie complète sur la question une contribution personnelle à son étude.

Les divers auteurs qui ont recherché l'acidose au cours des néphrites l'ont fréquemment rencontrée dans les cas où existait une rétention azotée assez importante. Chace

(1) *Arch. of Int. Med.*, août 1913, juillet 1915.

(2) *Paris Méd.*, 7 mai 1921.

(3) *Journ. Méd. Lyon*, n^{os} 106, 116, 118, 5 juin, 5 novembre, 5 décembre 1924.

et Myers (1) ont publié, à ce sujet, une série d'observations démonstratives; ils en concluent que « tous les cas de néphrite chronique à évolution fatale et dans lesquels on trouve une rétention azotée marquée, révèlent une acidose sévère, suffisante bien souvent pour expliquer la mort ». Mais ils s'empressent d'ajouter qu'une semblable acidose « se rencontre assez souvent dans des cas de néphrite sans rétention azotée considérable ».

Cette acidose rénale reconnaît pour origine l'insuffisance d'un ou des deux moyens d'action dont dispose le rein pour réaliser sa fonction antiacidosique:

1° Elimination des valences acides en excès;

2° Formation d'ammoniaque (Nash et Benedict, 1921; Ambard et Schmid, 1922).

Cette ammoniaque a pour action de neutraliser les acides éliminés et de remplacer ainsi une certaine quantité de bases qui allaient être rejetées avec eux; celles-ci, récupérées alors par l'organisme, iront grossir la réserve alcaline.

Il est facile de comprendre que l'insuffisance de l'élimination acide ou la déficience de la fonction ammonio-productrice entraînera une baisse de la réserve alcaline, soit par rétention d'acides normalement formés dans l'organisme, soit par élimination de bases, auxquelles l'ammoniaque ne vient plus se substituer.

Tel est le processus physio-pathologique général de l'acidose rénale; dans certains cas, on peut pénétrer davantage dans son intimité et préciser la nature du facteur pathologique primitif.

Considérons d'abord la *rétention des valences acides*;

(1) CHACE and MYERS. — Acidosis in nephritis. *Jour. Amer. Med. Ass. Chicago*, 6 mars 1920, t. LXXIV, p. 641.

la plupart des auteurs se sont contentés de constater le fait sans essayer de déterminer l'identité chimique des corps retenus; et, sous l'influence des notions acquises par l'étude de l'acidose diabétique, on gardait, malgré soi, la notion du rôle prépondérant des acides organiques dans la pathogénie de tout état acidotique. Or, Blum (1), dans une série de communications à la Société de Biologie de Strasbourg, a insisté sur le rôle et la fréquence de la rétention chlorurée sèche au cours de la néphrite interstitielle; il a vu s'amender les troubles propres à cette affection (céphalées, troubles visuels, hypertension) sous la seule influence d'un régime déchloruré, et il affirme, d'autre part, « avoir trouvé de la rétention chlorurée dans toutes les urémies sèches ». Les recherches qu'il a entreprises, pour éclaircir la pathogénie de ce syndrome, dont Ambard et Beaujard avaient signalé l'existence sans pouvoir toutefois donner aucune explication sur la nature de ce processus, l'ont amené à découvrir que, dans les rétentions chlorurées, l'élément chlore et l'élément sodium restaient distincts et pouvaient, soit isolément, soit d'une façon prépondérante, être retenus.

Or, c'est la présence en excès de l'ion sodium qui provoque « une rétention simultanée d'eau » et réalise les syndromes hydropigènes.

Dans les rétentions chlorurées sèches, au contraire, c'est le chlore qui est retenu en excès, tandis que l'élimination du sodium est normale ou même excessive; le rein remplit alors un rôle inverse de celui qui lui est normalement dévolu et qui consiste à retenir les bases, tout en éliminant

(1) 1° *C. R. Soc. Biol. Strasbourg*, juin-juillet 1925, t. xciii.
2° *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, juin-juillet 1925, t. xlix, nos 23, 25, 27.

les acides. L'existence de cette dissociation dans l'élimination des éléments du chlorure de sodium et d'autre part la fréquence insoupçonnée de la rétention chlorurée sèche au cours des diverses formes de néphrite ont attiré l'attention de Blum sur les conséquences possibles de l'hyperchlorémie, réalisée par cette variété particulière de rétention chlorurée: les diverses constatations qu'il a faites à ce sujet lui laissent supposer que, dans l'acidose rénale, « une part important revient aux éléments inorganiques et en particulier à l'hyperchlorémie ».

Nous voulons, à ce sujet, relater brièvement l'observation d'un malade, âgé de 46 ans, présentant, depuis plusieurs mois, une asthénie croissante, faiblesse des membres inférieurs, des troubles de la vue, caractérisés surtout par de la diplopie, des céphalées fréquentes et un certain degré de dépression mentale. L'examen somatique révèle seulement un bruit de galop gauche et une tension de 15-10. Le taux de l'urée sanguine est de 0 gr. 40; la réaction de Wassermann est négative; l'examen du liquide céphalo-rachidien n'indique rien d'anormal, si ce n'est un taux de chlorures s'élevant à 7 gr. 65 %. La réserve alcaline est de 46 vol. de CO_2 %.

Nous n'avons pas pu malheureusement compléter cette observation par le dosage de la glycémie; elle offre cependant un certain intérêt en ce sens qu'elle paraît venir confirmer (1) les idées de Blum sur un des processus, multiples sans doute, susceptibles de réaliser une acidose rénale.

Envisageons maintenant, dans l'intimité de son mécanisme, la *fonction ammonio-productrice* et le retentisse-

(1) Le malade, en effet, a été cliniquement très amélioré par le seul régime déchloruré.

ment de son insuffisance sur la réaction du milieu sanguin. Ambard (1) explique la formation de l'ammoniaque urinaire de la façon suivante: l'élimination d'acides par les reins provoque, au sein même de ces organes, une hyperalcalinité passagère, due aux bases libérées et non éliminées.

C'est sous l'influence de cette hyperalcalinité que se produit une transformation des substances azotées labiles en ammoniaque. Or, diverses expériences d'Ambard viennent prouver que ces substances ne sont autres que l'urée elle-même; celle-ci doit donc se maintenir dans le sang à un taux normal, sinon sa chute au-dessous d'une certaine valeur entraînant une diminution de la fonction ammonio-productrice peut créer un état d'acidose.

Ce processus physio-pathologique explique probablement les faits qui sont rapportés dans l'observation n° XVIII: il s'agissait d'une petite malade, dont le taux d'urée sanguine s'était maintenu, à divers examens, entre 0 gr. 12 et 0 gr. 16; une seule fois ce dernier chiffre avait été atteint. Au moment où nous avons effectué nos recherches, l'uréoémie s'élevait à peine à 0 gr. 12. Sans que la quantité d'urines des 24 heures eût augmenté la quantité d'urée excrétée atteignait à peine 3 gr. 55 par litre. Aussi le rapport de Derrien n'était-il guère abaissé, quoique l'ammoniurie eût nettement diminué: 0 gr. 12 par litre. Cette insuffisance de la fonction ammonio-productrice paraît bien, dans le cas particulier, dépendre de l'hypo-uréoémie et, d'autre part, il est vraisemblable d'admettre que c'est elle qui a réalisé la légère acidose coexistante.

L'étude de la pathogénie de l'acidose rénale nous laisse prévoir que l'évolution de ce syndrome ne sera pas forcée-

(1) *Presse Méd.*, 15 déc. 1926, n° 100, p. 1571.

ment parallèle à celle de la rétention azotée, puisque, dans certains cas, dont il faut se garder d'exagérer la fréquence, l'existence même de l'acidose semble dépendre d'un taux d'urée sanguine anormalement bas.

De fait, les auteurs qui se sont attachés à cette étude, en particulier Straub et Meier (1), ainsi que Delore (2), sont d'accord pour reconnaître qu'il n'y a aucune proportionnalité entre le degré de l'acidose et le taux de la rétention uréique. Nos observations personnelles nous conduisent aux mêmes conclusions. Il n'en est pas moins vrai qu'une réserve alcaline basse aggrave singulièrement le pronostic d'une atteinte rénale ayant en même temps provoqué une forte rétention azotée. Il semble même que ce pronostic doive s'appuyer davantage sur le degré de l'acidose que sur le taux de l'urée sanguine. L'évolution clinique, en effet, paraît assez fidèlement refléter les fluctuations de la réserve alcaline; lorsque celle-ci reste élevée, elle explique des survies inattendues et contraires aux lois longtemps admises. Son taux, relativement peu diminué (obs. n° XX), nous a permis de porter à bon droit un pronostic favorable dans un cas d'intoxication grave. Chez une autre malade, atteinte d'une insuffisance rénale aiguë, nous avons trouvé une réserve alcaline de 58,7, coexistant avec une uréoémie qui, à plusieurs examens successifs, a oscillé entre 3 et 4 gr.; et dans un cas de néphrite chronique, nous avons vu ce même taux d'urée sanguine se maintenir, contre toute attente, pendant plus de neuf mois.

Il semble donc bien qu'il faille accorder une grande

(1) STRAUB et MEIER. — Die Alkalireserve der Nierenkranken. *Biochem. Zeitschr.*, t. CXXIV, 1921. *

(2) P. DELORE. — *Loc. cit.*

valeur pronostique aux taux de la réserve alcaline, et si nous nous sommes attardé à l'étude de l'acidose rénale, c'est que nous pensons, ainsi que nous l'exposerons plus loin, qu'on doit donner à l'hyperglycémie des néphrétiques une signification toute semblable..

L'ACIDOSE RÉNALE DANS SES RAPPORTS AVEC L'HYPERGLYCÉMIE

En examinant comparativement les renseignements contenus dans nos diverses observations, nous constatons la coexistence constante de ces deux éléments. Nous n'avons jamais rencontré l'un sans l'autre, et cette parfaite concordance, que l'on avait vainement cherchée entre l'hyperglycémie des brightiques et les divers éléments de l'insuffisance rénale autres que l'acidose, constitue certainement déjà un fait intéressant, mais qui ne prend toute sa signification que lorsque nous constatons que les variations de la glycémie et de l'acidose sont tout à fait parallèles, peut-être même proportionnelles. C'est ce que met bien en évidence le tableau récapitulatif suivant:

	R. A.	GLYCÉMIE	DATE
Obs. n° II, F. L... ..	50	-1 gr. 17	18 déc. 1926
Obs. n° XIII, L. F... ..	55,5	0 gr. 88	24 janv. 1927
—	49	1 gr. 214	4. fév. 1927
Obs. n° XVIII, C. A... (1)	41	1 gr. 12	1 ^{re} fév. 1927

(1) Alors que, chez l'adulte à jeun, la réserve alcaline oscille autour de 60, chez l'enfant, sa valeur est voisine de 50. Il faut donc, pour garder à la comparaison que nous voulons établir entre nos résultats, une juste valeur, augmenter d'une dizaine d'unités le chiffre de cette réserve alcaline.

Obs. n° XX, B. M.....	47	1 gr. 32	5 fév. 1927
—	50	1 gr. 176	12 fév. 1927
—	57,4	0 gr. 86	24 fév. 1927
Obs. n° XXII, M. A.,...	45	1 gr. 36	10 fév. 1927
—	57	0 gr. 86	17 fév. 1927
Obs. n° XXIII, T. P.,...	32,8	3 gr. 60	

Ces chiffres nous permettent de constater que réserve alcaline et glycémie subissent des variations égales et de sens opposé; tandis que l'une s'abaisse l'autre s'élève:

R. A.	GLYCÉMIE
51	1 gr. 12
50	1 gr. 17
50	1 gr. 176
49	1 gr. 214
47	1 gr. 32
45	1 gr. 36
32,8	3 gr. 60

A des chiffres décroissants de réserve alcaline correspondent des taux de glycémie de plus en plus élevés; la progression est constante, elle paraît presque mathématique; pour des écarts égaux de réserve alcaline nous trouvons des écarts égaux de glycémie; aussi avons nous pu, à plusieurs reprises, après avoir déterminé la valeur de la première, prévoir le taux de la seconde (1); la différence entre notre approximation et le chiffre ultérieurement trouvé n'excédait pas 3 %. Nous nous empressons

(1) Pour le calculer, nous nous servions du rapport qui, d'après nos résultats, paraît exister entre la réserve alcaline et la glycémie: à une unité de réserve alcaline correspondrait 0 gr. 03 ou 0 gr. 04 de glycémie.

d'ajouter que les résultats, que nous apportons, ne sont pas encore assez nombreux pour nous permettre de croire à l'exactitude mathématique d'un tel procédé; peut-être une coïncidence heureuse nous favorisait-elle dans nos calculs de probabilité; mais, sans oser encore affirmer une précision aussi rigoureuse et mathématique, nous pouvons dire que l'acidose et la glycérine varient non seulement parallèlement, mais encore proportionnellement.

Nous n'avons jamais pu observer la moindre modification de l'une sans retrouver sur l'autre les mêmes traces d'une action pathologique; et c'est avec une extrême sensibilité que les variations de l'une répondent aux variations de l'autre; dans l'observation n° IV, par exemple, au taux normal le plus élevé de glycémie (1 gr. 10) correspond à la plus basse valeur normale de réserve alcaline (53). Il n'en faut pas conclure que ces mêmes chiffres doivent toujours être associés; en effet, la glycémie, qui, normalement, peut varier entre 0 gr. 75 et 1 gr. 10, est susceptible, sous l'influence d'un trouble aussi léger que celui qui se manifestait dans le cas précédent, d'augmenter par rapport à son taux initial sans être, pour cela, obligée d'atteindre son taux le plus élevé. Les observations n°s I et VII sont particulièrement instructives à cet égard: dans la première, nous trouvons une réserve alcaline de 53 et une glycémie de 0 gr. 98; un mois après, le malade nous déclarait spontanément que son état s'était grandement amélioré; à cette constatation subjective répondaient une légère augmentation de son taux d'urée sanguine, une élévation de la réserve alcaline (56,7), qui, une fois encore, se trouvait d'accord avec l'évolution clinique, et une glycémie légèrement abaissée (0 gr. 94).

Dans la seconde observation (n° VII), nous relevons un taux de glycémie de 0 gr. 80, correspondant à une réserve

alcaline de 57,4; trois semaines plus tard, nous pratiquons les mêmes recherches et nous trouvons une glycémie de 0 gr. 83 avec une réserve alcaline de 53,6.

Il suffit donc que la réserve alcaline s'abaisse jusqu'à la limite de son taux normal pour que déjà la glycémie commence à s'élever, sans toutefois atteindre toujours son *taux maximum*.

Nous pouvons donc ainsi nous rendre compte que, même dans les limites de leurs valeurs normales, réserve alcaline et glycémie subissent des variations identiques; c'est là, croyons-nous, une nouvelle preuve de l'étroite intimité qui unit ces deux éléments physiologiques, et ainsi se révèle à nous l'étonnante sensibilité qui préside à leurs variations parallèles et simultanées.

Comment peut-on interpréter les faits qui se dégagent de l'exposé de nos observations? Certains auteurs, après avoir étudié l'hyperglycémie des néphrites et avoir vainement cherché quel était l'élément de l'insuffisance rénale dont les variations fussent parallèles à celles de la glycémie, avaient admis qu'il ne fallait établir entre les deux états pathologiques aucune relation et qu'il s'agissait simplement de « *syndromes associés* ». Ces conclusions ne se heurtaient jusqu'ici à aucune objection de fait et cependant il était difficile de croire, avec Rathery et Froment, à l'existence d'un diabète indépendant de la néphrite à laquelle on le trouvait associé dans une proportion bien déterminée de cas et présentant toujours une intensité à peu près semblable. Si vraiment les deux syndromes n'avaient entre eux aucun rapport, pourquoi, au cours des néphrites, était-ce toujours la même forme de diabète que l'on observait? Cette constance dans le degré d'intensité du trouble pathologique constituait déjà une forte présomption en faveur de la réalité d'une relation causale

entre l'insuffisance rénale primitive et la légère hyperglycémie. Le jeu des coïncidences ne pouvait suffire à expliquer d'une manière satisfaisante et logique une pareille association.

A ces signes de présomption s'ajoute maintenant un fait d'observation: l'évolution parallèle de l'acidose et de la glycémie; il existe une relation indiscutable entre l'élévation du taux du sucre sanguin et l'abaissement de la réserve alcaline. Aussi, pour persister à croire que l'hyperglycémie et la néphrite constituent deux états pathologiques associés mais indépendants, faudrait-il refuser à l'acidose une origine rénale et la considérer comme consécutive au trouble qui existe dans le métabolisme des hydrates de carbone. Cette thèse serait tout à fait inadmissible: l'absence constante de glycosurie, d'acétonurie, d'hyperammoniurie et surtout le faible taux d'hyperglycémie suffisent à démontrer immédiatement l'impossible réalité d'un diabète acidotique. Dans un seul cas (obs. n° XXIII), une hyperglycémie considérable et de beaucoup supérieure aux taux habituellement observés, aurait pu laisser le diagnostic hésitant; l'absence de glucose et d'acétone dans les urines était déjà assez peu favorable à l'hypothèse d'une acidose diabétique; l'épreuve de la limonade phosphorique a permis d'établir avec certitude le diagnostic: elle a montré une diminution considérable de l'élimination acide et une insuffisance de la fonction ammonio-productrice; il s'agissait donc d'une acidose rénale totale.

Puisqu'indiscutablement c'est une origine rénale qu'il faut attribuer à l'acidose que nous avons, à plusieurs reprises, observée, et que d'autre part l'évolution de cette acidose s'est toujours montrée étroitement liée à celle de l'hyperglycémie, nous pouvons affirmer qu'il existe un

élément de l'insuffisance rénale dont les variations sont parallèles à celles de la glycémie; si, après des recherches jusqu'ici infructueuses, c'est précisément à cause de l'impossibilité de mettre en évidence une telle relation que certains auteurs ont pu croire à une fortuite association de syndromes, la notion nouvelle que nous apportons doit maintenant nous suffire pour rejeter cette hypothèse. Elle nous permet, en effet, de conclure à l'existence d'un rapport étroit entre la néphrite et l'hyperglycémie; celle-ci, par sa faible intensité habituelle, reflète le retentissement plus ou moins lointain de l'insuffisance rénale sur le métabolisme des hydrates de carbone, et il est logique de penser que cette action s'exerce par l'intermédiaire du seul élément rénal dont les variations se soient montrées parallèles à celles de la glycémie, c'est-à-dire de l'acidose.

Nous allons donc maintenant étudier de quelle façon l'acidose est susceptible d'intervenir dans le métabolisme des hydrates de carbones, nous envisagerons successivement son action sur la glycogénèse et sur la glycolyse qui en sont les deux principales étapes.

ACIDOSE ET GLYCOGÉNÈSE

Langfeldt (1) s'est longuement consacré à l'étude de cette question et il a publié les résultats de ses recherches dans une série d'articles dont nous résumons les parties essentielles:

La première question posée était celle-ci: « Puisque la

(1) LANGFELDT (Einar). — Blood sugar regulation and the origin of the hyperglycemias. *Jour. Biol. Chem. Balt.*, 1921, t. XLVI, p. 381, 391, 403.

diastase, qui transforme le glycogène en glucose est intracellulaire, comment se fait-il que le glycogène puisse coexister dans la cellule hépatique avec cette diastase sans être aussitôt transformé en glucose? » Les travaux de Bang, en 1913 (*Biochem. Zeitsch.*, t. XLIX, p. 40-81), apportaient déjà une explication partielle en montrant que la diastase pure est inactive, qu'elle ne peut remplir son rôle qu'en présence de chlorure de sodium et que, normalement, la cellule hépatique au repos est imperméable à ce sel. Langfeldt reprenant cette étude a obtenu des résultats qui permettent une conception plus large et son interprétation met alors en évidence la nature des rapports qui existent entre l'acidose et la glycogénèse.

Dans ses recherches expérimentales, après avoir isolé la diastase hépatique, suivant la technique de Wiechowski, il a d'abord démontré que la diastase pure (sans traces de chlorures) était inactive et ne transformait par le glycogène en glucose. Pour que l'hydrolyse s'effectuât il suffisait d'ajouter une petite quantité d'une solution de chlorure de sodium à 15 %; mais d'autres sels produisent le même effet et Langfeldt employa en particulier les solutions de phosphate de Sörensen; il ne s'agissait donc pas d'une action propre à un seul corps. L'élément constant en réalité, quel que fut le sel employé, était l'abaissement du pH, et les constatations faites au sujet de la diastase hépatique s'appliquent en réalité aux autres diastases; à l'état de pureté, elles restent inactives, mais « au contact de sels neutres ou plutôt des anions de ce sels la diastase salivaire », par exemple, qui, de ce point de vue, a été la première étudiée (Michaelis et Pechstein, Norris, *Biochem. J.*, 1913 et *Biochem. Z.*, 1914) « forme des composés complexes et ce sont eux qui ont un effet diastatique ».

L'influence de la réaction du milieu sur l'activité des

divers ferments a suscité de nombreuses recherches; Petetin (1) (Thèse Paris, 1922, n° 385) et Michaelis (*Techniques de physico-chimie*, 1923) ont insisté sur la sensibilité des diastases à de faibles changements du pH.

Langfeldt a confirmé ses conclusions personnelles, concernant le rôle de l'acidose dans la destruction du glycogène, en réalisant diverses expériences (*Act. Med. Scand.*, 1920, LIII, 1) qui ont montré « qu'une augmentation de la concentration en ions H du sang de la veine-porte était capable de produire une forte glycogénolyse ». Dans cette constatation expérimentale, Langfeldt a pensé trouver l'explication de faits bien antérieurement signalés: Naunyn, von Frerichs, Pavy, Külz avaient observé que l'ingestion d'acides inorganiques pouvait provoquer une glycosurie et une hyperglycémie. Leurs observations sont d'ailleurs cités par Elias qui, plus récemment (*Biochem. Zeitschr*, 1912-13, t. XLVIII et LII, puis 1918, t. xc) a fait des constatations analogues.

D'autre part, Ehrlich et von Frerichs avaient remarqué que le glycogène disparaissait chez des grenouilles plongées dans de l'eau contenant de l'acide acétique. Aussi Langfeldt pense-t-il que ses recherches personnelles lui permettent d'expliquer l'ensemble de ces faits antérieurement publiés, par une destruction excessive du glycogène sous l'influence d'un abaissement du pH.

(1) PETETIN, dans sa thèse, cite, à ce sujet, les références suivantes:

RINGER (W.-E.) et VAN TRIRIGHT (H.). — Einfluss der Reaktion auf die Ptyalinwirkung. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1912, t. LXXXII, p. 484-501.

SORENSEN (S.-P.-L.). — Etudes enzymatiques. II. Sur la mesure et l'importance de la concentration des ions hydrogènes dans les réactions enzymatiques. *C. R. Lab. Carlsberg*, 1909, t. VIII, p. 1-168 et 396-401.

Les conditions les plus favorables à cette destruction se trouveraient réalisées lorsque la valeur du pH atteint 6,8. Or, pour le sang, cette valeur est de 7,4; mais Langfeldt pense que « la glycogénolyse est réglée par la concentration en ions H du parenchyme hépatique » et il fait remarquer qu'en raison de la formation constante de CO_2 le pH des tissus doit être sans doute légèrement moins élevé que le pH sanguin, tout en conservant cependant une valeur toujours supérieure à 7. Dans l'écart qui persiste ainsi entre le pH des tissus et celui qui serait le plus favorable à l'action diastatique, il faut voir une « mesure de sécurité: le milieu dans lequel se trouve la diastase limite son action ».

A l'état pathologique, au contraire, et en particulier sous l'influence de l'acidose, cet écart diminue, l'hydrolyse du glycogène devient anormalement intense et c'est là, pour Langfeldt, l'origine de certaines hyperglycémies; il ajoute, dans ses conclusions, qu'elles ne peuvent être que transitoires: elles sont « limitées dans leur durée par la plus ou moins grande abondance de réserves en glycogène ».

Les recherches que nous venons de résumer rapidement apportent des résultats qui sont intéressants à plus d'un titre; la fréquence, d'après Blum, de la rétention chlorurée sèche au cours des néphrites, le rôle possible du chlorure de sodium dans l'acidose rénale, toutes choses dont nous avons précédemment parlé et l'action que les travaux de Langfeldt reconnaissent à ce sel dans la transformation du glycogène constituent autant d'éléments dont le rapprochement est évidemment suggestif lorsqu'on cherche la pathogénie des hyperglycémies rénales.

Mais si ingénieux que puisse paraître le processus physiopathologique que l'on pourrait ainsi logiquement établir,

nous pensons qu'il serait, avant tout, incapable de rendre compte d'une hyperglycémie durable.

Le trouble pathologique ne porte pas, croyons-nous, sur le mécanisme de formation du sucre, mais plutôt sur la fonction glycolytique.

ACIDOSE ET GLYCOLYSE

Le ferment glycolytique ne peut exercer son action que dans un milieu légèrement alcalin; c'est là une notion ancienne que des recherches expérimentales récentes sont venues confirmer. L'importance de la réaction du milieu n'avait pas échappé aux auteurs qui, se consacrant, il y a près d'un siècle, à l'étude du diabète, cherchaient à en déchiffrer la mystérieuse physio-pathologie. Mialhe fut un des premiers à affirmer qu'« un sang dépourvu d'alcalinité » empêchait l'utilisation du sucre; c'est avec raison qu'il insistait sur ce point mais il en tirait sans doute des conclusions trop absolues; pour lui, en effet, c'était à une modification de la réaction du sang que se réduisait le trouble pathologique initial, responsable du diabète; il méconnaissait ainsi l'importance et peut-être même l'existence de l'élément diastatique.

L'observation qu'il publia en septembre 1847 dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine*, et qui, d'après lui, apportait une confirmation à sa théorie, n'a pas sans doute l'exclusive signification qu'il lui prêtait, mais elle ne manque pas, pour nous, d'un certain intérêt: il s'agissait d'un Italien devenu glycosurique à la suite d'un abus de boissons acidulées, pendant les grandes chaleurs de l'été. Cet homme absorba alors, dans les vingt-quatre heures, 20 gr. de bicarbonate de soude et deux bouteilles d'eau de Vichy: la glycosurie disparut aussitôt.

Claude Bernard s'éleva contre la théorie de Mialhe, qui proposait une pathogénie exclusive et admettait qu'un changement dans la réaction du sang était la seule cause du diabète. Cette conception, en réalité toute théorique, contenait cependant des indications judicieuses, auxquelles elle accordait à tort la première place. Si des constatations expérimentales permettaient de conclure à une absence de glycolyse dans un milieu acide, il n'en était pas moins vrai que les variations dans la réaction du sang étaient bien loin d'être suffisantes pour expliquer dans son intensité le trouble humoral caractéristique du diabète. Aussi, Claude Bernard disait-il que la théorie de Mialhe ne pouvait s'appliquer aux phénomènes qui se produisent *in vivo*, car « nous avons démontré que jamais le sang ne peut présenter une réaction acide, que cette réaction est incompatible avec la persistance de la vie. D'autre part, de nombreuses analyses, entre autres celles de Lehmann et Bouchardat, ont montré que le sang des diabétiques est aussi alcalin qu'à l'état normal. Enfin, les expériences de Lecomte et de Poggiale ont fait voir que l'alcalinité même exagérée du sang ne hâte en rien la destruction du sucre dans le sang et ne contribue nullement à diminuer la glycosurie artificiellement produite chez un animal. » Devant ces objections, qui se bornaient, en réalité, à refuser à l'alcalose le rôle primordial dans la glycolyse, la théorie de Mialhe fut abandonnée, même par son auteur. Claude Bernard, dont la conviction était bien établie, et qui attribuait cette glycolyse à une action diastatique, remettait les choses au point en concluant que si « le sucre ne se détruit pas dans un sang rendu acide cela tient à ce que le ferment destructeur du sucre doit agir dans un milieu alcalin, comme par exemple le ferment du suc gastrique ne peut agir que dans un milieu acide, mais,

dans ces deux cas, ce n'est ni l'acide, ni l'alcali qui est l'agent essentiel de la fermentation, il n'en est qu'une condition », condition dont il ne méconnaissait pas l'importance, puisqu'il disait, au cours d'une de ses dernières leçons sur le diabète: « On sait que les alcalis portés dans l'organisme favorisent la destruction, la combustion du glucose... Nul doute que, dans un régime prescrit aux glycosuriques, il n'y ait à prendre en considération l'alcali fourni par les aliments végétaux. »

Depuis Claude Bernard, des précisions nouvelles ont été apportées, mais l'interprétation générale est restée la même et les rôles respectifs qu'il attribuait à la diastase et à la réaction du milieu étaient pleinement justifiés.

Les recherches pratiquées *in vitro*, confirmant les notions précédemment exposées, ont montré que la glycolyse était impossible en milieu acide; cette constatation a conduit Ambard et Chabanier à proposer un nouveau procédé pour empêcher la glycolyse dans l'échantillon de sang destiné au dosage du sucre; il suffit, disent-ils, d'acidifier ce sang par un mélange de fluorure de sodium et de phosphate monopotassique.

Tout cet ensemble de constatations concordantes ne nous renseigne que sur les modifications apportés à la glycolyse par des variations grossières dans la réaction du milieu; or, la question qui nous intéresse est de savoir si les limites étroites entre lesquelles peut varier le pH des tissus vivants permettent cependant dans l'équilibre acide base des oscillations suffisantes pour affecter la glycolyse.

Les recherches de Rona et Wilenko (1) ont révélé

(1) RONA et WILENKO. — Beobachtungen über Zuckerverbrauch des überlebenden Herzens. *Bioch. Zeitschr.*, 1913; t. LIX, p. 172-182.

Id. — Beiträge zur Frage des Glycolyse. *Bioch. Zeitschr.*, 1914, t. LXII, p. 1-11.

l'extrême sensibilité de la fonction glycolytique à de très faibles changements dans la réaction du milieu (1) : pour une acidité de pH: 6,5 (c'est-à-dire cinq millionième normale acide), la glycolyse est nulle; pour qu'elle s'effectue dans les conditions les plus favorables, et par conséquent avec la plus grande activité, il faut que la réaction du milieu « soit un peu au-delà de la stricte neutralité, à savoir dans la zone alcaline proximale » (Ambard et Chabanier). Rona et Wilenko, qui ont étudié la consommation du sucre par les organes isolés, et en particulier par le cœur en circulation artificielle, ont fait varier dans des limites qui ne sont pas incompatibles avec la vie la réaction du liquide circulant; ils ont obtenu les chiffres suivants:

Consommation du sucre	Réaction du milieu
3	pH: 8
1	7,5
0,6	7

Ainsi, la réaction du milieu, en passant d'un pH de 7, qui représente la neutralité stricte, à un pH de 8 (ce qui correspond à l'alcalinité d'une solution de l'ordre du millionième normal), provoque une augmentation de la glycolyse telle que la consommation du sucre se trouve quintuplée.

Une semblable sensibilité de la fonction glycolytique pour d'aussi faibles variations du pH permet de répondre

(1) Des recherches toutes récentes, et que nous ne pouvons que mentionner en note, ont été effectuées à Copenhague par A. et J. Roche. Elles confirment en les complétant les résultats obtenus par Rona et Wilenko.

Andrée et Jean ROCHE. — Sur les variations de la vitesse de la glycolyse du sang humain *in vitro*, en fonction du pH. *C. R. Soc. Biol.*, 3 janv. 1927, t. xcvi, p. 361.

affirmativement à la question que nous nous posions tout à l'heure: certainement, l'acidose, ou plus exactement l'hypoalcalose, dans les limites qui restent compatibles avec la vie, peut déjà exercer sur la glycolyse une action particulièrement intense.

La réalité de cette action, que les résultats précédents rendent tout à fait probable, ne saurait, malgré tout, être pleinement démontrée que par des constatations faites *in vivo*. De telles tentatives sont très difficiles à réaliser, car, dans l'interprétation des résultats obtenus, il est presque toujours impossible d'affirmer que l'élément dont on observait l'action a été seul à intervenir. Joslin a étudié comparativement le quotient respiratoire de diabétiques acidosiques et non acidosiques, après l'ingestion d'une égale quantité de sucre. On sait que le quotient respiratoire correspondant à une alimentation exclusivement formée d'hydrates de carbone est de 1; pour les albuminoïdes il est de 0,80, et pour les graisses il est de 0,70. Par conséquent, pour une alimentation mixte, le quotient respiratoire variera entre 0,80 et 0,85. Après une ingestion d'hydrates de carbone, il s'élèvera, dans la mesure où ces hydrates de carbone auront été utilisés; si son augmentation est faible ou nulle, c'est qu'il existe une insuffisance glycolytique plus ou moins accentuée. Joslin a constaté, en faisant ingérer une quantité déterminée de levulose à des malades atteints d'un diabète de gravité sensiblement égale, que le quotient respiratoire s'élevait dans les cas qui ne se compliquaient pas d'acidose et qu'il subissait, par contre, une variation beaucoup moins sensible chez les diabétiques acidosiques. On peut interpréter ces faits en disant qu'ils indiquent simplement une insuffisance glycolytique plus marquée chez les malades du second groupe, mais que le degré de cette insuffisance doit être

considéré précisément comme la cause de l'acidose, alors que rien ne démontre que celle-ci ait à son tour exercé une influence sur le trouble primitif du métabolisme. Malgré tout, de fortes présomptions plaident en faveur de la réalité de cette action. Ambard et Chabanier considèrent que « l'acidose est par elle-même, par la perte d'alcalin qu'elle entraîne, une cause possible et probablement très efficace de l'aggravation du trouble du métabolisme basal ».

Ce n'est pas chez les diabétiques que peut être utilement étudiée l'influence de l'acidose sur l'insuffisance glycolytique; puisque chez eux celle-là dépend déjà de celle-ci, il est difficile de dissocier ces éléments pour reconnaître la part qui revient à chacun dans cette réciprocité d'action. En réalité, les meilleures conditions d'observation et d'étude se trouveront réalisées dans les cas où l'acidose n'est pas secondaire à un trouble initial portant sur le métabolisme des hydrates de carbone; l'acidose d'origine rénale réalise donc parfaitement l'éventualité recherchée. Pour étudier parallèlement à elle l'état de l'activité glycolytique, divers moyens s'offrent à nous. On pourrait reprendre, en les appliquant cette fois aux néphritiques acidotiques, les expériences de Joslin et rechercher les modifications subies par le quotient respiratoire, sous l'influence d'une ingestion d'hydrates de carbone. C'est, à notre avis, le mode d'exploration susceptible d'apporter les renseignements les plus précis; aussi, avons-nous l'intention, dès qu'il nous sera permis de le faire, d'avoir recours à lui pour compléter les recherches que nous poursuivons encore actuellement.

L'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire provoquée constitue un autre moyen d'investigation; proposée en 1908 par Gilbert et Baudouin, elle a été utilisée successi-

vement par de nombreux auteurs, qui ont apporté dans sa technique quelques modifications de détail.

Voici la façon dont opère Baudouin et les résultats qu'il obtient: « Au sujet au repos et à jeun, on fait ingérer 100 ou 150 grammes de glucose purifié. Le sucre du sang est dosé immédiatement avant cette absorption; exactement une heure après, puis deux heures après, quelquefois plus tard encore, nous faisons de nouveaux dosages. Nous avons trouvé que l'ingestion du glucose amène régulièrement une élévation du taux glycémique. Les deuxième, troisième chiffres sont supérieurs au premier, celui d'avant l'ingestion. Le plus souvent, le deuxième chiffre (après une heure) est le plus considérable (1 gr. 6 ou 1 gr. 7); le troisième est plus faible, mais cependant plus élevé que celui de la glycémie à jeun, auquel on ne retombe qu'au bout de trois ou quatre heures. »

Les techniques actuellement proposées tendent à réduire à 50 grammes la quantité de glucose ingérée; Marcel Labbé adopte ce taux et de ses recherches il conclut que chez le sujet normal la glycémie s'élève progressivement pendant vingt-neuf minutes jusqu'au taux de 1 gr. 42; elle redescend ensuite et reprend sa valeur initiale soixante-dix-sept minutes après le début de l'épreuve.

L'interprétation des résultats obtenus par cette méthode d'exploration peut prêter à discussion; en effet, différents facteurs (absorption intestinale, état fonctionnel hépatique) interviennent au cours de cette épreuve et nous empêchent d'apprécier par elle, avec une rigoureuse précision, l'état de la fonction glycolytique. Cependant, Achard, étudiant comparativement l'exhalation carbonique et la courbe de l'hyperglycémie provoquée, a pu constater l'existence d'un trouble dans la combustion du sucre et en conclure, par conséquent, que l'élévation anormale

de la glycémie, après ingestion de glucose, relevait surtout d'une insuffisance glycolytique. C'est bien cette signification que Baudouin attribue à son épreuve; et, lorsqu'elle lui permet d'observer une courbe d'hyperglycémie anormalement élevée ou trop prolongée, il y voit « la signature hématologique du diabète ». Williams et Humphreys adoptent les mêmes conclusions et reconnaissent une grande valeur à cette épreuve, qui permet, disent-ils, de révéler des cas de diabète léger, en l'absence des signes cliniques propres à cette affection.

Après avoir précisé autant que possible la signification de cette recherche, il nous reste à examiner les renseignements qu'elle apporte lorsqu'elle est pratiquée chez des néphritiques hyperglycémiques. Nous ne pouvons rien conclure de nos résultats personnels, puisqu'au moment où nous avons réalisé l'épreuve (obs. n° XXII), réserve alcaline et glycémie avaient simultanément regagné des valeurs normales (1). Mais les recherches ne manquent

(1) En réalité, nous avons observé une courbe d'hyperglycémie légèrement anormale: le taux le plus élevé (1 gr. 56) ne dépassait guère celui qui, d'après Marcel Labbé, est habituellement observé (1 gr. 42), mais les résultats obtenus par cet auteur doivent nous faire considérer que la durée de l'hyperglycémie était, chez notre malade, anormalement prolongée. Connaissant l'extrême sensibilité de cette épreuve, qui permet de mettre en évidence des troubles du métabolisme hydrocarboné tout à fait légers (états dit prédiabétiques), dans lesquels l'hyperglycémie même peut manquer, nous pouvons facilement interpréter nos résultats: l'activité glycolytique, chez notre malade, était redevenue suffisante pour répondre aux nécessités physiologiques; elle n'entraînait plus, par conséquent, une élévation constante de la glycémie, mais sa déficience s'avérait après une brutale introduction de sucre dans l'organisme. Cette insuffisance relative, vestige du trouble antérieur, était la marque d'une équilibre à

pas sur ce sujet et c'est à leurs résultats à peu près toujours concordants que nous nous en rapportons: Hagelberg et Farany ont été les premiers, croyons-nous, à pratiquer chez des néphritiques l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée; or, ils ont observé chez eux une élévation excessive du taux du sucre sanguin.

Hopkins, en 1915, rapportait les observations de quatre malades atteints de néphrite chronique et chez lesquels l'hyperglycémie provoquée, après s'être élevée à des taux anormaux (2 gr. dans certains cas), avait persisté pendant plusieurs heures.

Hamman et Hirschman ont étudié la tolérance des néphritiques pour le sucre et ils ont établi que, dans bien des cas (ils en publient trois), il existe un trouble assez profond dans le métabolisme des hydrates de carbone, pour que la courbe de l'hyperglycémie provoquée devienne semblable à celle du diabète moyen.

Labbé et Denoyelle, chez des néphritiques hypertendus, ont mis en évidence, toujours par la même méthode, un léger trouble de la fonction glycolytique.

Enfin, Rathery et Froment, dans un travail dont nous avons déjà longuement parlé, publient les résultats qu'ils ont obtenus chez des malades présentant une hyperglycémie sans glycosurie, et en particulier chez des néphritiques. Ils disent avec quelle fréquence ils ont observé des réactions anormales, plus ou moins proches du type diabétique, et, comme exemple schématique de la courbe d'hyperglycémie le plus souvent observée, ils signalent

peine rétabli et sans doute même incomplètement retrouvé. Il est probable (le départ du malade nous a empêché de faire cette vérification) que les taux de réserve alcaline et de glycémie n'avaient pas encore, au moment de notre dernier examen, regagné leurs valeurs primitives.

celle qu'ils ont « obtenue au cours d'une néphrite chronique azotémique: 1 gr. 17 (glycémie initiale à jeun), 1 gr. 49 (une demi-heure après l'ingestion de 40 gr. de glucose), et 1 gr. 59 (deux heures après) ».

Nous avons dit, au début de notre travail, quelles étaient les conclusions que Rathery et Froment, en présence de tels résultats, croyaient devoir formuler; en entreprenant leurs recherches, ils avaient eu pour but de déterminer si l'hyperglycémie était sous la dépendance d'un trouble du fonctionnement rénal ou si, au contraire, elle révélait l'existence d'un état prédiabétique associé. L'absence de tout rapport proportionnel entre l'hyperglycémie et les modifications pathologiques portant sur le taux de l'urée sanguine ou sur la valeur de la constante leur a suffi pour rejeter la première hypothèse; les résultats obtenus par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée leur ont fait aussitôt accepter la seconde.

Personnellement, nous pensons que l'interprétation doit en être complètement différente. La constatation des rapports étroits qui unissent l'acidose rénale à l'hyperglycémie des brightiques nous a permis de rattacher celle-ci directement à la néphrite; soupçonnant l'influence défavorable de l'acidose sur l'activité glycolytique, nous avons voulu savoir, en nous adressant à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, si les néphritiques hyperglycémiques, et par conséquent acidotiques, ne présentaient pas un trouble de la glycolyse: les résultats que nous venons de résumer permettent de répondre affirmativement; ils démontrent, par conséquent, ainsi que l'indiquent les différents auteurs que nous avons cités, l'existence d'un état diabétique léger ou prédiabétique. Loin d'opposer cette constatation, comme le font Rathery et Froment, à l'éventualité d'une influence directe de la néphrite sur l'hyper-

glycémie, nous nous croyons au contraire autorisé à associer ces deux notions en concluant qu'il s'agit sans doute d'un diabète, mais d'un DIABÈTE RÉNAL.

Cette dénomination que nous proposons peut paraître impropre; et, cependant, elle se justifie beaucoup mieux pour le syndrome auquel nous l'appliquons que pour celui qu'elle désigne habituellement. Le trouble pathologique qu'il est convenu d'appeler « diabète rénal » ne présente en réalité aucun rapport avec le diabète. « Son nom, qui lui a été donné par Klemperer, a été justement critiqué, le syndrome n'ayant rien de commun avec le diabète vrai ». (M. Labbé, *loc. cit.*)

En effet, il n'existe aucun trouble dans le métabolisme des hydrates de carbone: l'activité glycolytique ne se montre pas insuffisante, et bien que leur glycémie conserve toujours son taux normal, les malades ne font jamais d'acidose, ce qui indique bien que leur glycémie critique ne s'est pas élevée. Le seul élément pathologique est constitué par la présence de sucre dans les urines; or, ce n'est pas la glycosurie qui caractérise le diabète, mais le trouble du métabolisme dont on ne peut ici que constater l'absence. Il ne s'agit donc pas, en définitive, d'un « diabète », mais d'une « *glycosurie rénale* ».

Le syndrome que nous décrivons est absolument l'opposé du précédent: il est caractérisé par l'absence de glycosurie et l'existence d'une hyperglycémie, le plus souvent légère; le trouble qui existe indiscutablement dans le métabolisme des hydrates de carbone semble être essentiellement constitué par une insuffisance glycolytique qui, dépendant elle-même de l'acidose rénale, relève en dernière analyse de la néphrite initiale. Nous sommes donc autorisé à attribuer à ce syndrome la signification d'un diabète

d'origine rénale; ce n'est en réalité qu'un diabète en miniature. En effet, pour que la fonction glycolytique fût gravement compromise et que sa déficience entraînât un trouble profond du métabolisme hydrocarboné, il faudrait que ce fût le ferment glycolytique lui-même qui fut insuffisant; les conditions de milieu ont, pour la réalisation de son action, une incontestable importance, mais un trouble pathologique qui ne porte que sur elles ne saurait suffire à réaliser le syndrome du grand diabète, contrairement à ce que pensait Mialhe. Mais si c'est avec raison que Claude Bernard s'est attaqué à une semblable assertion et s'il a bien mis en évidence le rôle primordial de l'action diastatique, il ne pensait pas cependant que la réaction du sang puisse subir des variations telles que, compatibles avec la vie, elles soient tout de même suffisantes pour rendre compte d'une altération dans le métabolisme des hydrates de carbone. C'est pourtant à cette conclusion que l'ensemble des faits que nous avons rapportés ou rappelés doit logiquement nous amener.

Signification de l'hyperglycémie. — Après avoir constaté l'existence de rapports étroits entre l'hyperglycémie et l'acidose rénale, nous nous sommes demandé de quelle façon celle-ci pouvait rétentir sur le métabolisme des hydrates de carbone; nous avons alors été amené à penser que les modifications les plus légères de l'équilibre acido-basique, même lorsqu'elles n'entraînent que des variations à peu près insensibles de l'alcalinité actuelle et qu'elles ne portent par conséquent que sur l'alcalinité potentielle (réserve alcaline) sont cependant suffisantes pour faire fléchir l'activité glycolytique:

Il nous reste maintenant à donner une explication de l'hyperglycémie. Sa signification est en réalité exactement

la même que dans le diabète; due à une insuffisance glycolytique, elle peut être considérée soit comme un phénomène passif subi par un organisme devenu incapable d'utiliser sa ration normale d'hydrates de carbone, soit comme un phénomène actif, traduisant une réaction compensatrice. Dans le premier cas, l'hyperglycémie ne ferait que mesurer le degré de rétention des hydrates de carbone, dans le second elle répondrait à un effort de l'organisme qui chercherait par ce moyen à s'assurer un métabolisme normal. Les deux interprétations contiennent vraisemblablement une part de vérité; la première qui, théoriquement, par sa conception logique et simple, paraîtrait devoir prévaloir, ne semble pas cependant répondre au processus le plus important. La seconde fait intervenir un mécanisme plus complexe et mérite de retenir plus longuement notre attention.

Dans ses leçons sur le diabète, Claude Bernard a bien précisé la signification qu'il attachait à l'hyperglycémie; les opinions qu'il émettait sur ce sujet lui étaient d'ailleurs toutes personnelles et s'opposaient aux idées généralement admises. « La glycémie normale, disait-il; correspond à l'équilibre le plus parfait entre les phénomènes nutritifs d'assimilation et de désassimilation. Mais dès que cet équilibre nutritif est rompu, il tend à se rétablir et aussitôt la glycémie augmente, le foie fonctionne plus activement et fournit plus de sucre...

» Je considère donc, pour employer le langage hippocratique, que la glycémie, augmentée dans les cas d'affaiblissement ou de trouble fonctionnel, est un effort, une tendance salutaire de la nature pour réparer les dommages de l'organisme... Loin de regarder l'exagération de la glycémie comme un caractère pronostique grave, c'est le contraire qu'il faut considérer. C'est la vitalité qui réagit;

c'est un phénomène essentiellement réparateur et salubre... Dans le diabète, la glycémie, qui entraîne la glycosurie, n'est pas réellement la maladie. Au contraire, il ne faudrait voir là qu'un effort de l'organisme pour se régénérer... La cause du diabète est donc plus profonde que les causes de la glycémie qui ne serait, je le répète, que l'expression d'une tendance physiologique salubre ».

Ambard (1), reprenant l'originale conception de Claude Bernard, a précisé dans quel sens il était permis de dire que l'hyperglycémie réalisait, dans le diabète « un phénomène compensateur du trouble du métabolisme des hydrates de carbone ».

« L'organisme du diabétique, dit-il, a perdu sa capacité d'utilisation du sucre: par là, je veux dire que sous une glycémie normale l'organisme n'utiliserait qu'insuffisamment le sucre. Mais, grâce à l'hyperglycémie, cette capacité d'utilisation est augmentée et l'utilisation atteint le taux habituel ». L'hyperglycémie constituerait donc une réaction heureuse de l'organisme, analogue à celle que celui-ci réalise lorsque, par une augmentation de l'urée sanguine, il cherche à compenser le trouble de la sécrétion rénale.

Telle est l'idée qu'a développée Chabanier dans sa thèse: « Widal a montré que le néphritique élève le taux de son azotémie pour compenser le trouble de la sécrétion de ses reins: tandis qu'un sujet normal, pour éliminer une vingtaine de grammes d'urée qu'il fabrique a besoin d'une azotémie de 0 gr. 30 seulement, un sujet néphritique a besoin, pour éliminer la même quantité d'urée, d'une azotémie plus élevée, 0 gr. 80 par exemple. Ayant réalisé ce

(1) AMBARD. — Glycosurie, glycémie et diabète. *Medicina*, mars-avril 1914, p. 5-12.

taux, il compense sa lésion et présente une « élimination » comparable à celle d'un sujet normal.

Pour le diabétique, d'après Ambard, les choses se passeraient d'une manière analogue. Tandis que pour consommer une quantité donnée de sucre un sujet normal a besoin seulement d'une glycémie de 1 gr., un diabétique, pour consommer la même quantité, aura besoin, par exemple, d'une glycémie de 3 gr.; réalisant ce taux d'hyperglycémie, le diabétique « compense » son trouble de l'utilisation des hydrocarbonés et présente une consommation de sucre comparable à celle d'un sujet normal ».

« Par contre, ajoute Ambard, et c'est en quelque sorte la vérification de son hypothèse, chaque fois qu'on aura décompensé le mécanisme d'utilisation du sucre en abaissant la glycémie, on devra trouver des troubles de nutrition inhérents à une consommation insuffisante de glucose. Or, c'est bien ce qui paraît avoir lieu. On sait que le diabétique privé d'hydrates de carbone et qui voit sa glycémie diminuer fait de l'acidose. Voici donc une acidose qui survient alors que le sang contient encore une proportion de glucose qui serait plus que suffisante pour le sujet normal mais qui est insuffisante pour le diabétique. Ce n'est d'ailleurs, là comme toujours, pour tous les phénomènes pathologiques, qu'un grossissement d'un phénomène purement physiologique; l'homme sain lui-même, privé complètement d'hydrates de carbone, fait déjà de l'acidose ».

Les faits sur lesquels insiste Ambard montrent bien la nécessité d'un certain taux de glycémie pour maintenir constante et suffisante la consommation du sucre. L'influence que l'hyperglycémie exerce sur l'activité glycolytique avait été signalée par divers auteurs, antérieurement

à Ambard. De Meyer (1), après avoir examiné les résultats apportés par les recherches de Lépine et Metroz (*C. R. Ac. Sciences*, 1893, p. 154) et de Pavy (*Journ. of Physiology*, 1902, t. XXVII), arrive à la conclusion suivante :

« La question nous paraît donc tranchée : l'enrichissement du sang en sucre a pour effet d'augmenter l'intensité de la glycolyse. Chaque gramme de sucre, en plus par litre, augmente environ 1,5 fois la perte en glucose ». D'autre part, Baudouin (2), dans sa thèse, cite les auteurs précédents et, se ralliant à leur opinion, écrit : « Parmi les conditions qui font varier l'intensité de la glycolyse, une des plus importantes au point de vue de la théorie du diabète, est l'hyperglycémie ».

Donc, si, conformément à l'intuition de Claude Bernard, il faut attribuer à celle-ci la valeur d'un « phénomène réparateur et salutaire », nous ne pourrions en constater la présence que dans les cas où l'organisme se défend et dans la mesure même où il est capable de réagir.

C'est ce qui nous explique les résultats paradoxaux contenus dans l'observation n° XII. Chez la malade que nous avons examinée nous avons trouvé une glycémie de 0 gr. 78, correspondant à une réserve alcaline de 50,2. Ces chiffres, qui semblent démentir l'existence des rapports que nous avons constatés entre l'acidose et l'hyperglycémie, constituent le seul résultat discordant que nous ayons observé ; diverses circonstances particulières nous permettent de mieux l'interpréter, et en nous révélant sa signification réelle elles nous montrent qu'il ne s'opposait

(1) DE MEYER. — Glycolyse, hyperglycémie, glycosurie et diabète. *Ann. Institut Pasteur*, 25 oct. 1908, p. 787.

(2) BAUDOUIN. — Etudes sur quelques glycémies. La glycémie expérimentale. Thèse Paris, 1908.

qu'en apparence à nos précédentes et concordantes constatations : tout d'abord le chiffre de réserve alcaline semble en désaccord avec le pronostic grave que les signes cliniques imposaient et avec l'évolution rapidement fatale. Mais ce qui a dominé dans le tableau clinique, c'est l'affection respiratoire intercurrente et non l'insuffisance rénale. Quoi qu'il en soit, la baisse de la réserve alcaline, bien que légère, était déjà suffisante pour retentir sur la glycémie. Si celle-ci a cependant conservé une valeur normale, c'est que la malade, depuis plusieurs jours, ne s'alimentait plus. Cet état d'inanition est un facteur dont l'importance n'avait pas échappé à Claude Bernard qui, dans ses leçons sur le diabète expérimental (page 380) a longuement insisté sur l'impossibilité de le provoquer chez un animal qui est soumis à un jeûne prolongé.

D'autre part, la gravité de l'état de la malade mettait son organisme dans l'impossibilité de réaliser cette réaction de défense que représente l'hyperglycémie. Cette interprétation est conforme à l'idée exprimée par Claude Bernard lorsqu'après avoir dit que l'hyperglycémie était destinée à compenser un trouble dans l'équilibre nutritif, il ajoute : « Cette glycémie persiste, exagérée, jusqu'à ce que l'état normal soit restauré ; ou bien elle s'épuise si la cause qui a rompu l'équilibre nutritif persiste, et alors sa suppression coïncide avec une terminaison fatale de l'évolution morbide... Quand la glycémie baisse, diminue et s'éteint, c'est que la vitalité de l'organisme s'affaiblit et s'épuise ; c'est alors seulement que commence, si l'on veut, l'état pathologique ».

Il est logique d'admettre que lorsque l'organisme est incapable de réaliser la réaction hyperglycémique ou qu'il cesse de l'entretenir, tandis que persiste le déséquilibre nutritif, les troubles inhérents à une consommation insuf-

fisante du glucose » doivent apparaître et se manifester par la présence d'une acidose diabétique. En effet, puisque la fonction glycolytique est déficiente, la glycémie critique est augmentée, c'est-à-dire que le seuil de l'acidose correspond à un taux de sucre sanguin supérieur au taux normal; si la glycémie ne s'élève pas jusqu'à lui ou si elle cesse de s'y maintenir elle n'entretient plus une combustion d'hydrates de carbone suffisante pour prévenir l'acidose.

Et ainsi se trouve parachevé le cycle physiopathologique caractéristique du diabète: nous sommes partis de l'acidose, qui n'est en général que l'étape terminale de cette affection; mais le point de départ seul était changé: nous avons parcouru ensuite le même circuit; l'acidose, en effet, provoquant une insuffisance glycolytique, nous a conduits ainsi, tout de suite, à l'étape considérée comme initiale dans le diabète; ce trouble humoral a entraîné à son tour une hyperglycémie compensatrice, dont la déficience est susceptible de nous ramener à l'acidose, mais diabétique cette fois.

En résumé, l'interprétation pathogénique, que les résultats obtenus au cours de nos recherches nous ont permis de formuler, attribue à l'hyperglycémie des néphritiques la signification d'un symptôme qui témoigne du retentissement de l'insuffisance rénale sur le métabolisme des hydrates de carbone. Est-ce à dire que cette influence ne puisse s'exercer autrement? Certainement, dans l'immense majorité des cas, l'action n'est qu'indirecte et elle se manifeste seulement par l'intermédiaire du trouble qu'elle apporte dans le métabolisme des hydrates de carbone; il peut arriver cependant qu'après un semblable enchaînement de phénomènes physiopathologiques, l'élévation de la glycémie soit telle que l'absence de glyco-

surie ne puisse plus s'expliquer par la valeur d'un taux encore inférieur au seuil; il faut donc admettre alors que celui-ci s'est élevé et qu'à une action rénale indirecte primitive est venue se joindre une action directe réalisant une véritable rétention.

Mais presque toutes les hyperglycémies observées au cours des néphrites se maintiennent à des taux tels qu'il est inutile d'invoquer une hypothétique élévation du seuil pour expliquer l'absence de glycosurie. Dans les autres cas, qui sont les plus rares, il ne faut pas perdre de vue que si le seuil s'est élevé et s'il peut ainsi augmenter l'hyperglycémie déjà existante, son intervention n'est que secondaire et ne peut en aucun cas rendre compte du déclenchement du phénomène.

Pour expliquer l'élévation du seuil on peut admettre que la néphrite qui provoque une imperméabilité du rein pour les substances normalement excrétées comme l'urée, peut également entraîner une gêne dans l'élimination du sucre.

Nous pensons cependant qu'une interprétation plus précise est peut-être possible et nous nous demandons si l'acidose (on connaît l'influence des ions H sur la position des seuils) n'est pas capable d'entraîner, contrairement à l'opinion de M. Castex (*Presse Méd.*, 7 août 1926, n° 63), qui se fonde sur une seule observation, une élévation du seuil; de cette façon s'expliquerait l'heureuse influence thérapeutique du chlorure de calcium, dont on connaît l'action acidifiante sur les glycosuries rénales, groupées sous le nom de diabète rénal; Cammidge et M. Labbé ont, en effet, publié des observations qui témoignent de l'efficacité d'un tel traitement utilisé, jusqu'ici, semble-t-il, d'une façon quelque peu empirique.

INTERET PRATIQUE ET THEORIQUE DES NOTIONS
QUI SE DEGAGENT DE L'ETUDE DE LA GLYCEMIE
AU COURS DES NEPHRITES

Valeur pronostique de l'hyperglycémie. — Tant que la signification de ce trouble humoral est restée incertaine, la plupart des auteurs ont considéré que le dosage de la glycémie n'était pas susceptible d'apporter un élément important dans le pronostic de la néphrite, à laquelle on ne pouvait même rattacher, en toute certitude, le trouble constaté. Nous avons déjà, à ce sujet, rappelé l'opinion de Bordet, qui concluait que la recherche de l'hyperglycémie ne pouvait être, actuellement du moins, de quelque utilité pratique, et qu'il en serait ainsi tant que nous ne serions pas mieux renseignés sur son mode de production. Il faut cependant reconnaître que certains auteurs avaient déjà signalé la fâcheuse signification qu'ils attachaient à une forte hyperglycémie coexistant avec une uréoémie déjà particulièrement élevée. Complétant cette indication pronostique, Williams et Hymphreys faisaient connaître le résultat de leurs examens poursuivis au cours d'un assez grand nombre de néphrites et ils signalaient que, dans les formes peu graves, la glycémie restait normale; elle ne s'élevait que dans les cas où l'évolution s'aggravait.

Ces constatations se justifient pleinement. Nous pensons, en effet, qu'il faut accorder à l'hyperglycémie la même signification et la même valeur pronostique qu'à

l'acidose, dont nous avons dit la nécessité de la recherche pour apprécier la gravité d'une atteinte rénale.

Mais précisément, en raison de la similitude absolue qui existe entre la signification de l'hyperglycémie et celle de l'acidose, nous croyons que la recherche de la première ne peut pratiquement présenter une grande utilité. L'hyperglycémie n'est, en effet, que la conséquence indirecte, fréquente mais non fatale, de l'acidose, et la mesure de la réserve alcaline constitue, en outre, une recherche à la fois moins délicate et plus rapide qu'un dosage de glycémie.

Cependant, la signification que nos recherches nous permettent d'attribuer à l'hyperglycémie des néphritiques lui confère un certain intérêt pronostique. Elle est, sans doute, le témoin d'une atteinte rénale déjà importante, ainsi que le constataient les auteurs précédents, mais, puisqu'elle est la valeur d'une réaction heureuse et compensatrice, sa présence apporte un élément pronostique que ne pouvait fournir la seule mesure de la réserve alcaline; au contraire, son absence, au cours d'une acidose rénale, est de fâcheux augure, car cette dissociation est l'indice de la défaillance de l'organisme.

Mais cette étude, à notre avis, présente surtout un intérêt théorique. Elle nous a renseigné d'abord sur l'existence des rapports qui unissent la glycémie à l'acidose et, par là, elle nous montre que ses limites sont moins étroites que celles que nous avons voulu nous fixer; elles s'étendent jusqu'à des faits qui dépassent le cadre des seules néphrites. Il nous semble qu'à la faveur des constatations que cette étude nous a permis de faire, il serait possible d'expliquer la pathogénie de certaines autres hyperglycémies. Celles qui se produisent au cours de l'asphyxie, par exemple, ne pourraient-elles pas relever de l'acidose?

Celles qui apparaissent après la saignée seraient également d'une étude particulièrement instructive. car divers auteurs ont remarqué qu'une diminution de la réserve alcaline succédait à des hémorragies ou à des spoliations sanguines diverses.

Il n'est pas jusqu'à la simple hyperglycémie d'effort qui ne mériterait d'être attentivement examinée de ce point de vue.

Nous sommes bien loin, cependant, de penser qu'il faille attribuer à des variations de la réserve alcaline la cause de toutes les hyperglycémies dont l'origine n'est pas élucidée, mais l'influence qu'exerce l'acidose sur le métabolisme des hydrates de carbone est sans doute susceptible d'apporter l'explication de certaines oscillations de l'équilibre glycémique.

Enfin, l'hyperglycémie des néphritiques, en venant témoigner du retentissement de l'insuffisance rénale sur le métabolisme général, apporte un argument en faveur d'une interprétation pathogénique nouvelle de l'intoxication urémique, telle qu'elle tend à se dégager de certains travaux récents. Puisque, malgré de multiples recherches, on n'a jamais pu trouver dans le sang des néphritiques une substance toxique en quantité suffisante pour expliquer et surtout mesurer l'intensité des phénomènes morbides observés au cours d'une évolution fatale, n'est-il pas plus logique de penser qu'il s'agit d'une intoxication réalisée non par la rétention d'une substance déterminée, mais par le trouble que l'insuffisance rénale peut apporter dans les fonctions de nutrition : en effet, cette insuffisance fonctionnelle, incapable de provoquer la rétention d'une substance toxique dans des proportions telles que l'injection du sang d'un urémique soit nocive pour un organisme sain, est

cependant suffisante par sa chronicité même pour retentir avec une progression constante sur le métabolisme général, troubler le jeu normal des échanges, détruire une harmonie si minutieusement établie et créer un déséquilibre bientôt incompatible avec la vie.

CONCLUSIONS

I. — Au cours des néphrites chroniques ou aiguës, on peut observer des modifications de la glycémie, qui se caractérisent presque toujours par une élévation de son taux. Dans le quart des cas que nous avons examinés, nous avons trouvé des taux anormaux de sucre sanguin, et il s'agissait, chaque fois, d'une hyperglycémie.

II. — Cette hyperglycémie est légère; elle oscille entre 1 gr. 15 et 1 gr. 40; divers auteurs ont observé des taux un peu plus élevés, mais presque toujours inférieurs à 2 gr. Les observations sont rares qui signalent des hyperglycémies plus importantes.

III. — Nous n'avons jamais constaté la présence de glycosurie; il est vrai que presque toutes les hyperglycémies observées au cours des néphrites peuvent être considérées comme inférieures au seuil d'élimination du glucose, si l'on admet, selon toute vraisemblance, que la valeur de ce seuil est égale à 1 gr. 70 %.

Dans les cas où l'hyperglycémie dépasse ce taux, l'absence de glycosurie ne peut plus s'expliquer que par une élévation du seuil. Alors, mais alors seulement, cette élévation est responsable en partie de l'hyperglycémie constatée.

IV. — Si l'élévation du seuil peut donc exagérer une hyperglycémie, qui a déjà dépassé le taux physiologique

de ce seuil, elle ne peut pas être considérée comme la cause initiale de ce trouble humoral. Un mécanisme de rétention ne saurait être invoqué dans la pathogénie de ce syndrome que dans la mesure où le glucose pourrait être éliminé, c'est-à-dire dans la mesure où la glycémie dépasse le seuil.

Si l'élimination normale est nulle, une élévation du seuil est inopérante : elle est incapable de modifier la glycémie.

Nous ne croyons pas, en définitive, à une action directe du rein se manifestant par une imperméabilité relative, qui entraînerait une véritable rétention de glucose.

Il faut donc admettre, si l'on croit à l'existence d'une relation entre l'hyperglycémie et la néphrite, que l'insuffisance rénale agit indirectement sur la glycémie par le trouble qu'elle apporte dans le métabolisme hydrocarboné.

V. — Pour élucider la nature de cette perturbation, on a étudié comparativement les taux de glycémie et les divers éléments de l'insuffisance rénale : le degré de l'hypertension, l'intensité de la rétention azotée sous toutes ses formes, les modifications de la constante d'Ambard n'ont jamais pu être utilement comparés aux taux correspondants de glycémie. Ce rapprochement n'a pas pu démontrer l'existence d'une relation entre ces divers éléments, pris successivement comme témoins de l'insuffisance rénale, et l'hyperglycémie coexistante.

Nos recherches, qui sont confirmatives sur ce point, nous ont révélé l'évolution parallèle de l'hyperglycémie et de l'acidose rénale.

Cette constatation permet d'abord d'établir un lien entre la néphrite et l'hyperglycémie. Elle nous autorise ainsi à rejeter l'hypothèse, selon laquelle, faute de preuves affirmant l'existence d'une relation entre l'hyperglycémie et la néphrite, on admettait que les deux syndromes

étaient simplement associés et qu'un état prédiabétique coexistait avec une insuffisance rénale.

De plus, le rapport proportionnel qui existe entre la baisse de la réserve alcaline et le degré de l'hyperglycémie nous amène à penser que l'acidose est l'élément de l'insuffisance rénale, par l'intermédiaire duquel celui-ci retentit, pour le troubler, sur le métabolisme des hydrates de carbone.

VI. — L'acidose, en effet, est susceptible d'intensifier l'action de la diastase hépatique, qui transforme le glycogène en glucose; l'hyperglycémie serait alors due à un excès d'apport; il s'agirait donc d'un diabète par hyperhépatie, selon la formule de Gilbert, mais ici d'origine rénale.

VII. — L'activité glycolytique peut aussi être modifiée par l'acidose ou, pour être plus exact, elle paraît extrêmement sensible à une diminution, même très légère, de la réserve alcaline. Nous croyons que, dans le syndrome que nous étudions, c'est précisément cette dernière étape du métabolisme des hydrates de carbone qui est troublée.

La fonction glycolytique, dans ces conditions, devient rapidement insuffisante; c'est ce que démontrent les recherches faites *in vitro* et les résultats de l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée; celle-ci, constitue même un élément de diagnostic précoce, puisqu'elle permet, ainsi que nous l'avons montré, de révéler l'existence d'un déséquilibre latent dans le système glyco-régulateur. Dans les cas, en effet, où la réserve alcaline, quoique normale, ne répond pas cependant à son taux physiologique initial, la glycémie n'est pas excessive et, cependant, la réaction à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée est exagérée, révé-

lant par là l'existence d'une insuffisance glycolytique relative. C'est le premier stade du syndrome, auquel nous avons donné le nom de « diabète rénal », et qui se manifeste vraiment lorsque l'acidose apporte à l'activité glycolytique une gêne telle que celle-ci devienne insuffisante et ne puisse plus répondre aux nécessités physiologiques.

VIII. — L'hyperglycémie représente alors, soit le sucre qui n'a pas pu être utilisé par l'organisme, soit celui qui a été formé en excès pour intensifier, par son abondance même, la fonction glycolytique déficiente.

IX. — Nous devons donc attacher une signification pronostique favorable à la présence de l'hyperglycémie au cours d'une acidose rénale.

Au contraire, son absence est l'indice de la défaillance d'un organisme, incapable de réagir. L'insuffisance de la consommation en glucose peut alors entraîner les troubles qu'elle provoque habituellement, et, en particulier, dans le métabolisme des graisses: l'acidose rénale peut ainsi aboutir à une acidose diabétique.

X. — En résumé, nous pensons que l'hyperglycémie, quelquefois observée au cours de l'évolution des néphrites, est due surtout à l'insuffisance glycolytique, le plus souvent légère, que provoque l'acidose rénale. C'est l'existence de ce trouble dans le métabolisme des hydrates de carbone qui justifie l'attribution nosographique nouvelle que nous proposons de donner au terme « diabète rénal ».

XI. — Cette étude nous permet de soupçonner l'influence de toute acidose sur le mécanisme glyco-régulateur. Elle

nous laisse ainsi entrevoir la pathogénie possible de diverses hyperglycémies.

En nous apportant un exemple du retentissement de l'insuffisance rénale sur les fonctions de nutrition, elle autorise enfin une meilleure interprétation pathogénique de l'intoxication urémique.

BIBLIOGRAPHIE

- AMBARD (L.) et CHABANIER (H.). — Les glycémies. Rapport au XV^e Congrès français de Médecine (Strasbourg, 1921).
- BAILEY (C.-V.). — Studies on alimentary hyperglycemia and glycosuria. *Arch. Int. Méd.*, 1919, t. XXIII, p. 455.
- BAUDOUIN (A.). — Les glycémies. Rapport au XV^e Congrès français de Médecine (Strasbourg, 1921, p. 203).
- BERNARD (Claude). — Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale. Baillière, Paris, 1877.
- BIERRY (H.), RATHERY (F.) et BORDET (F.). — Les variations du taux du sucre libre et du sucre protéidique dans le plasma au cours des néphrites chroniques. *Paris Médical*, 13 août 1921, t. XLI, p. 136-141.
- BORDET (F.). — Les variations du sucre libre et du sucre protéidique du plasma au cours des néphrites. Thèse Paris, 1922, n° 203.
- BOTTI (A.). — Lo zucchero del sangue negli arteriosclerotici ipertensivi. *Policlinico*, Roma, 1922, t. XXIX, sez. prat., p. 249.
- DEVAUCHELLE (A.-J.). — Glycémie et hypertension au cours de la néphrite chronique. Thèse Paris, 1920-1921, n° 2.
- FARINI (A.). — Iperglycemia ed ipertensione (nefritica). *Gaz. degli Ospedali*, Milano, t. XXXIV, 3 août 1913, p. 951-956.

- FROMENT (A.-Paul). — Les hyperglycémies sans glycosurie. Thèse Paris, 1925, n° 449.
- GRIGAUT (A.), BRODIN et ROUZAUD. — Elévation du taux du glucose dans le sang total, au cours des néphrites aiguës et chroniques. *C. R. Soc. Biol.*, 24 janv. 1920, t. LXXXIII, p. 53-55.
- HAGELBERG. — Hypertension und Blutzucker. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 30 sept. 1912, t. XLIX, p. 1877-1881.
- HAMMAN (L.) and HIRSCHMAN (I.-I.) — Alimentary hyperglycemia and glycosuria as a test of sugar tolerance. *Tr. Ass. Am. Physicians*, Philadelphia, 1916, t. XXXVI, p. 355-364.
- Studies on blood sugar. Alimentary hyperglycemia and glycosuria as a test of sugar tolerance. *Arch. Int. Méd.*, Chicago, 1917, t. XX, p. 761-808.
- HERRICK (W.-W.). — Hypertension and hyperglycemia. *Jour. of Am. Med. Assoc.*, Chicago, 1923, t. LXXXI, p. 1942-1944.
- HETÉNYI (S.). — Zür Frage des Zusammenhanges zwischen Hyperglykämie und Hypertonie. *Med. Klin. Berl.*, 1923, t. XIX, p. 899-901.
- HIRSCH. — Blutzuckergehalt des Menschen. *Bioch. Zeitschrift*, 1916, t. LXXV, p. 189.
- HOPKINS (A.-H.). — Studies in the concentration of blood sugar in health and disease as determined by Bang's micromethod. *Am. J. M. Sc.*, Phila., 1915, t. CXLIX, p. 254-267.
- IWAI (S.) und LOWY (F.-E.). — Zur Frage der Hyperglykämie bei Hochdruck. *Klin. Wochenschr.*, Berlin, 1924, t. III, p. 1440-1443.
- JANEWAY (T.-C.). — Nephritic hypertension; clinical and experimental studies. *N.-York M. J.*, 1913, t. xcvi, p. 400-402. *Am. J. M. Sc. Phila. and N.-Y.*, 1913, t. CXLV, p. 625-656.

- The management of patients with chronic renal disease. *Med. Rec.*, N.-Y., 1915, t. LXXXVIII, p. 1026-1028. *Bull. Med. and Chir. Fac. Maryland*, Balt., 1915-16, t. VIII, p. 103-122. *Am. J. Med. Sc.*, Phila., 1916, t. CLI, p. 157-175. *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, Balt., 1915-16, t. XXVI, p. 265, 341-350.
- KAHLER (H.). — Zür Frage der Hyperglykämie bei Krankheitszuständen mit Hochdruck. *Wiener Arch. f. Inn. Med.*, 1922, t. IV, p. 129-148.
- LABBÉ (M.) et DENOYELLE. — Hypertension et hyperglycémie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1^{er}-8 mai 1925, t. XLIX, p. 699-704.
- LÉPINE (A.). — Le sucre du sang. Paris, 1921, F. Alcan.
- MACLEOD (J.-J.-R.). — The sugar of the blood. *Physiological Reviews*, Balt. April 1921, vol. I, n.° 2, p. 208.
- MOHLER. — Hypertension et hyperglycémie. *J. Am. Med. Ass.*, 1925, n° 4, cité in Labbé et Denoyelle.
- MORAWITZ (Paul). — Blut und Lymphe. *Handbuch der Bioch.*, 1923, lieferung 7, p. 45.
- MYERS (V.-C.). — Pratical chemical analysis of blood. Kimpton, 1921, Chapter V, Blood sugar, § Nephritis, p. 62.
- MYERS (V.-C.) and BAILEY (C.-V.). — The Lewis and Benedict method for the estimation of blood sugar, with some observations obtained in disease. *Jour. Biol. Chem.*, 1916, t. XXIV, p. 147.
- MYERS (Victor-C.) and KILLIAN (John-A.). — Studies in animal diastasis; the increased diastatic activity of the blood in diabetes and nephritis. *Jour. of Biol. Chem.*, 1917, t. XXIX, p. 179-189.
- The apparent dependence of pathological variations of the blood sugar upon the diastatic activity of the blood. *Med. Rec. N.-Y.*, 1917, t. XCII, p. 84.

- NEUBAUER (E.). — Hyperglykämie und Hochdrucknephritis. *Bioch. Zeitsch.*, 1910, t. xxv, p. 284.
- NIEMEYER (R.). — Ueber Blutzuckerreaktion. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, Berlin, 1924, t. xcvi, p. 132-145.
- RATHERY et FROMENT. — L'hyperglycémie chez les sujets non glycosuriques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 avril 1926, 3^e série, p. 609-614.
- Les hyperglycémies sans glycosurie des sujets non diabétiques. *Paris Méd.*, n° 24, 12 juin 1926, p. 557.
- RIDDLE. — Le sucre du sang. *Amer. Jour. Physiol.*, 1^{er} janv. 1924, t. lxxvii, p. 331.
- SCHWAB (E.). — Pathologisch-Anatomische Studien zur Frage der Hypertonie und Hyperglykämie. *Virchow's Arch. f. Path. Anat.*, Berlin, 1923, t. cccxlii, p. 1-13.
- TACHAU (H.). — Ueber Alimentäre Hyperglykämie. *Deutsches Arch. f. Klin. Med. Leipz.*, 1911, t. civ, p. 437-447. *München Med. Wochenschr.*, 1911, t. lviii, p. 2582.
- WILLIAMS and HUMPHREYS. — The clinical significance of blood sugar in nephritis and other diseases. *Arch. Int. Med.*, Chicago, 1919, t. xxiii, p. 537, 546, 559.
-

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre:

Etude sur les Variations de la Glycémie au Cours des Néphrites. Les Relations de l'Hyperglycémie et de l'Acidose Rénale.

Par M. Joseph VIDAL

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 8 Mars 1927.

Le Professeur
VEDEL

Vu:

Montpellier, le 8 Mars 1927.

Pour le Doyen ;
L'Assesseur délégué,
FORGUE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 9 Mars 1927.

Le Recteur,
Jules COULET.

